

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Interna



TESIS DOCTORAL

**Nuevas técnicas de depuración extrarrenal : ultrafiltración -
difusión**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Fernando Valderrábano Quintana

Madrid, 2015

Fernando Valderrábano Quintana

TP
1982
010



* 5 3 0 9 8 5 7 4 1 1 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X - 53 - 127 656 - 1

NUEVAS TECNICAS DE DEPURACION EXTRARRENAL
ULTRAFILTRACION - DIFUSION

Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1982



BIBLIOTECA

© Fernando Valderrábano Quintana
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1981
Xerox 9200 XD 480
Depósito Legal: M-32037-1981

NUEVAS TECNICAS DE DEPURACION EXTRARRENAL

ULTRAFILTRACION - DIFUSION

Tesis que presenta D. FERNANDO
VALDERRABANO QUINTANA, Licen -
ciado en Medicina y Cirugía, a
la Facultad de Medicina de la
Universidad Complutense, para
aspirar al grado de Doctor.

Director: Prof. D. Rafael Alca
lá-Santaella Núñez

Madrid, 1.979

D. R. Alcala-Santaella

CATEDRÁTICO DE MEDICINA INTERNA
PROF. JEFE SERV. APARATO DIGESTIVO
CIUDAD SANITARIA PROV. F. FRANCO

NÚÑEZ DE BALBOA, 12
MADRID-I
DOMICILIO: 275 74 80
CONSULTA: 274 61 59
274 34 07
EXT. 243

D. RAFAEL ALCALA-SANTAELLA NUÑEZ, Catedrático de
Patología Médica, certifica

Que D. FERNANDO VALDERRABANO QUINTANA, Licenciado
en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección la Te-
sis "Nuevas técnicas de depuración extrarrenal. Ultrafiltra-
ción-Difusión", para optar al grado de Doctor.

En Madrid a Quince de Junio de mil novecientos se-
tenta y nueve.

Rafael Alcala-Santaella

MADRID
MUNICIPIO DE MADRID
VISTO Y CONFORME
Y DEFECHO

A G R A D E C I M I E N T O

*Al Profesor D. Rafael Alcalá-Santaella Núñez, quien
con su constante estímulo ha hecho posible la reali-
zación de este trabajo.*

- *A los enfermos renales*

- *A mi mujer*

- *A los médicos y enfermeras del
Servicio de Nefrología de la -
Ciudad Sanitaria Provincial -
Francisco Franco de Madrid*

I N D I C E

C O N C E P T O	PAGINA
1. INTRODUCCION	1
1.1. Hemofiltración	3
1.2. Hemoperfusión	8
1.3. Ultrafiltración-Difusión	26
2. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO . .	37
3. MATERIAL Y METODOS	41
3.1. Pautas de tratamiento	44
3.2. Método de ultrafiltración	45
3.3. Método de ultrafiltración simultánea a ul- trafiltración y reinfusión del líquido as- cítico	51
3.4. Método de Difusión	54
3.5. Controles clínicos y analíticos	56

CONCEPTO	PAGINA
4. RESULTADOS	60
4.1. Características de la ultrafiltración . .	60
4.2. Flujo del líquido ultrafiltrado	60
4.3. Composición del ultrafiltrado	68
4.4. Ultrafiltración aislada	73
4.4.1. Enfermos no tratados con hemodíalisis	76
4.4.2. Enfermos en tratamiento con hemodíalisis	89
4.4.3. Variaciones en presión arterial y pulso	101
4.4.4. Efectos secundarios	104
4.4.5. Variaciones analíticas de la sangre	107
4.4.6. Variaciones en la composición del ultrafiltrado	113
4.4.7. Ultrafiltración aislada simultánea con ultrafiltración y reinfusión de líquido ascítico	115
4.5. Ultrafiltración-Difusión	122

CONCEPTO	PAGINA
4.5.1. Incidencia de síntomas	135
4.5.2. Características de la difusión . .	138
4.5.3. Situación analítica de los pacien - tes durante ultrafiltración-difu - sión	140
4.5.4. Variaciones en la volemia	142
4.5.5. Variaciones en la actividad de <u>reni</u> na plasmática	146
4.5.6. Difusión seguida de ultrafiltración	149
5. DISCUSION	154
5.1. Composición del ultrafiltrado	158
5.2. La ultrafiltración y la difusión. Caracte- rísticas de ambos procesos	161
5.3. Aplicaciones clínicas	181
5.3.1. Situaciones de retención hidrosali- na en enfermos no en hemodiálisis - periódicas	181
5.3.2. Enfermos en tratamiento con hemodiá lisis periódicas	184
5.3.3. Tratamiento de la ascitis	188

<u>C O N C E P T O</u>	<u>P A G I N A</u>
6. RESUMEN Y CONCLUSIONES	193
7. BIBLIOGRAFIA	208

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

La hemodiálisis periódica, introducida en 1.960 (1) como terapéutica= sustitutiva en la insuficiencia renal terminal, ha conseguido que un= gran número de enfermos (más de 60.000 en toda Europa) (2), se haya = beneficiado de esta técnica, proporcionando una supervivencia teórica mente ilimitada en una enfermedad irreversiblemente mortal.

Sin embargo, no es menos cierto que el tratamiento con hemodiálisis = periódicas presenta una elevada morbilidad y mortalidad. En efecto,= el riñón artificial no proporciona una suplencia adecuada de todas = las funciones renales. Parcialmente consigue una depuración de sustan= cias tóxicas, eficaz en lo que se refiere a las moléculas de pequeño= tamaño, pero no muy adecuada en las moléculas de mediano tamaño, que= parecen jugar un papel importante en muchos de los síntomas de estos= pacientes.

El equilibrio hidroelectrolítico se consigue mantener dentro de unos= límites aceptables mediante la hemodiálisis, aunque en ocasiones la = extracción de líquidos del organismo no es bien tolerada por los en = ferms.

Por último, y quizá lo más importante, las funciones endocrinas rena= les, cada día mejor conocidas, no son suplidas en ninguna manera me = diante la hemodiálisis y de ahí que ésta sea incapaz de corregir la =

osteodistrofia renal, la anemia y, en gran parte, la hipertensión, en cuanto es dependiente de factores presores renales.

El trasplante renal aporta una solución definitiva, puesto que cuando tiene éxito la recuperación del enfermo es total, desapareciendo por completo la insuficiencia renal al existir un órgano funcionando. Las únicas complicaciones en estos casos serán consecuencia de la medicación inmunosupresora que debe mantenerse de manera definitiva.

Sin embargo, el problema inmunológico del trasplante está muy lejos de su total resolución y por eso el trasplante con éxito sólo se consigue en un determinado porcentaje de casos. El único modo de poder extender esta terapéutica al mayor número de pacientes con insuficiencia renal terminal consiste en llevar a cabo programas de intercambio de riñones de cadáver entre hospitales de diferentes ciudades y países, de modo que al existir un elevado número de receptores puedan injertarse los órganos de cadáver con una mejor compatibilidad para conseguir un mayor número de éxitos.

El trasplante renal no ha desbancado a la hemodiálisis periódica en el tratamiento de la insuficiencia renal terminal, sino que ambos se complementan, de tal manera que un programa integrado de hemodiálisis y trasplante constituye en el momento actual el tratamiento de la insuficiencia renal terminal.

Las razones expuestas han dado lugar a que durante los últimos años - se hayan investigado y desarrollado una serie de técnicas de depuración extrarrenal diferentes a la hemodiálisis convencional en el intento de resolver problemas que ésta no ha conseguido.

Estas nuevas técnicas podemos clasificarlas en tres tipos fundamentales:

- 1.º La hemofiltración.
- 2.º La hemoperfusión.
- 3.º La ultrafiltración-difusión o ultrafiltración-diálisis secuenciales.

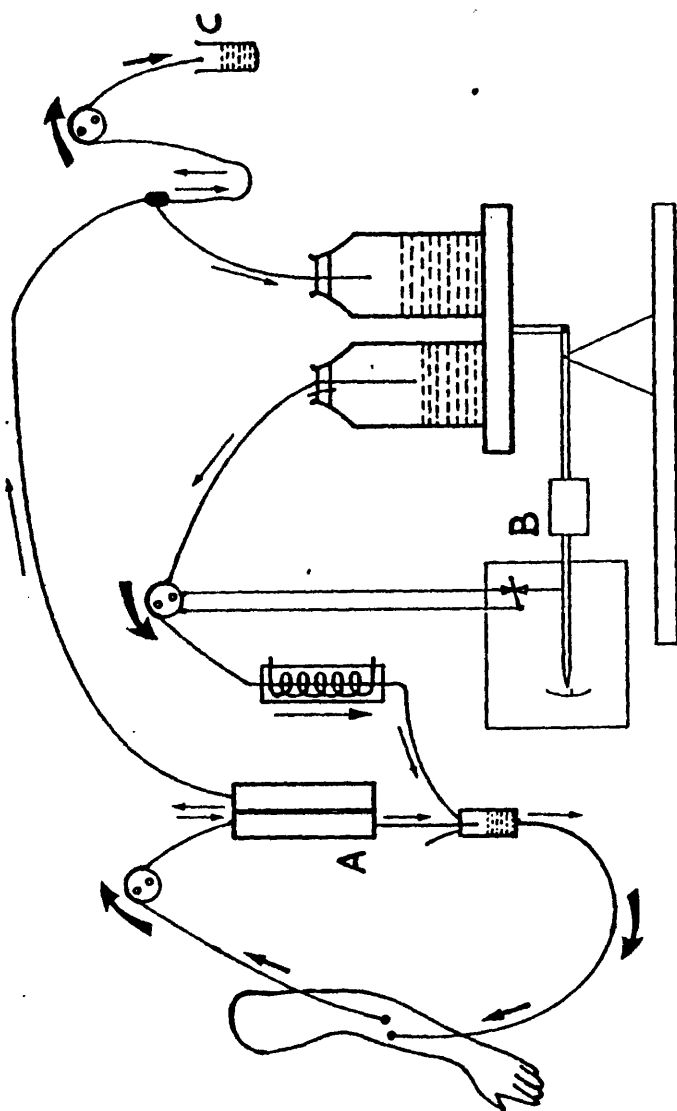
1.1. HEMOFILTRACION

La hemofiltración fue introducida por Henderson en 1.967 (3), - que en un principio la denominó diafiltración y, posteriormente, por Quellhorst en 1.971 (4). El método consiste en hacer circular la sangre del paciente a través de un dializador (hemofiltro), con una membrana de alta permeabilidad como es el poliacrilonitrilo, y sin emplear líquido de diálisis conseguir una ultrafiltración de la sangre en cantidad suficiente -20 litros- para que la extracción de líquido ultrafiltrado a partir de la sangre de lugar a una buena depuración de sustancias tóxicas.

Naturalmente esta pérdida de líquido no podría ser tolerada por el organismo, a no ser que de una manera simultánea a la obtención de este ultrafiltrado se vaya reinfundiendo una solución artificial de reposición, lo cual se efectúa directamente en el sistema venoso o de retorno de la circulación extracorpórea de la hemofiltración.

En la figura 1 representamos esquemáticamente el proceso de la hemofiltración. La reinfusión de la solución de reemplazamiento debe hacerse en forma continua, e inversa a la obtención del ultrafiltrado, para lo cual han de monitorizarse ambos. La diferencia entre las cantidades de ultrafiltrado obtenido y de solución de reemplazamiento inyectado, dan lugar a la pérdida de peso eficaz durante las sesiones (1 ó 2 litros). La depuración de sustancias tóxicas en este método se lleva a cabo exclusivamente por un mecanismo de transporte convectivo, es decir, mediante la obtención del ultrafiltrado que es reemplazado por una solución carente de tóxicos.

Para poder obtener una gran cantidad de ultrafiltrado es premisa indispensable la utilización de una membrana de elevada permeabilidad. En este sentido además del poliacrilonitrilo también se han empleado filtros de fibras capilares con membrana Amicon xm-50 (5), o se ha intercalado una bomba en la salida del ultrafiltrado para aumentar la presión transmembrana y con ello la ultra



F I G U R A 1

Esquema de la hemofiltración, usando postdilución. La sangre es ultrafiltrada en el dializador (A). Simultáneamente se reinfunde, después de éste, la solución de hemofiltración. Mediante una balanza (B) se consigue que sea equivalente la cantidad ultrafiltrada de la sangre a la reinfundida. La pequeña diferencia entre ambas será la pérdida neta de líquido (C).

filtración (6). La solución de reposición podría inyectarse también previamente a la hemofiltración (7), pero ello requiere un mayor volumen de solución de reposición, puesto que parte de ésta va a pasar de nuevo al ultrafiltrado.

Existe suficiente experiencia en los últimos años (8-22) para afirmar que la hemofiltración es un buen método sustitutivo en la insuficiencia renal terminal y que, por tanto, supone una alternativa terapéutica a la hemodiálisis periódica.

Comparativamente con la hemodiálisis en la hemofiltración, el transporte convectivo que se verifica a nivel de la membrana de filtración da lugar a una mayor eliminación de medianas moléculas, habiéndose comprobado que el aclaramiento de sustancias de peso molecular hasta 20.000 es similar y únicamente depende del flujo sanguíneo (23-26).

Quellhorst (27-28) demuestra que es posible controlar la hiperfosfatemia del insuficiente renal mediante hemofiltración sin ayuda de quelantes. Diversos autores (29-32) han evidenciado un buen control de la hipertensión severa en pacientes en los que la hemodiálisis no había sido capaz de obtenerlo. También se ha demostrado una normalización de la hipertrigliceridemia, frecuente en el insuficiente renal y que la hemodiálisis no corrige (14,33). Quellhorst (25) lo atribuye a la posible pérdida con el

ultrafiltrado de una sustancia no aislada, probablemente de elevado peso molecular y por ello poco dializable en la hemodiálisis convencional, que sería inhibidora de la lipoproteinlipasa implicada en el mecanismo fisiopatológico de la hipertrigliceridemia de la insuficiencia renal.

Beckmann (34) demuestra también en pacientes tratados con hemofiltración una mejora en la velocidad de conducción nerviosa, sin llegar a normalizarse, que podría relacionarse con el mayor aclaramiento de medianas moléculas.

La hemofiltración, sin duda, ha abierto un nuevo camino en la búsqueda de métodos para el tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal terminal, aunque se precisan más estudios y con mayor número de pacientes para poder confirmar las ventajas ya apuntadas sobre la hemodiálisis y también sus posibles inconvenientes. En este sentido y dado el elevado aclaramiento de moléculas de gran tamaño en la hemofiltración, algunos autores han estudiado la posible pérdida de sustancias hormonales con el ultrafiltrado. Así ha podido demostrarse que en el mismo existen cantidades muy bajas de testosterona y prácticamente no se detectan Corticosterona, TSH ni hormona del crecimiento, siendo sin embargo considerables las cantidades eliminadas de Gastrina, Insulina y Somatomedina B, que aparecen en el ultrafiltrado en concentraciones similares a las plasmáticas (35-37). La parathormo-

na también aparece en elevadas concentraciones en el ultrafiltrado y disminuye en sangre a lo largo de la sesión de hemofiltración (38,39). No parece detectarse 25 hidroxicolecalciferol y la digoxina es eliminada a bajas concentraciones (39).

Leber (40,41) utiliza la hemofiltración combinada en la misma sesión con hemodiálisis. Con ello consigue aumentar no sólo el aclaramiento de medianas y grandes moléculas, sino también de pequeñas moléculas (urea, creatinina, ácido úrico, etc.).

Nuestra opinión personal es considerar que la hemofiltración, sin duda, aporta el primer paso a lo que creemos debe ser el ríñón artificial en el futuro, puesto que el método reproduce exactamente el proceso de filtración de la sangre que se lleva a cabo a nivel de los glomérulos. El ultrafiltrado es similar a la orina primitiva y, por tanto, la hemofiltración está basada en el primer paso del proceso fisiológico que da lugar a la formación de la orina.

1.2. HEMOPERFUSION

La hemoperfusión es un método que se basa en el empleo de sustancias adsorbentes, principalmente carbón activado, que pueden remover directamente de la sangre toxinas tanto endógenas como exógenas.

La adsorción es un fenómeno físico que da lugar a la retención - de moléculas en la superficie de la sustancia adsorbente, como - consecuencia de una atracción entre las moléculas de su superficie y las del fluido que lo rodea (adsorbato).

Yatzidis (42) y posteriormente Dunea (43) lo utilizan por primera vez en clínica humana. La técnica de la hemoperfusión consiste en hacer circular la sangre del paciente directamente a través de un cartucho relleno de microesférulas de cartón activado. Se trata, por tanto, de una circulación extracorpórea semejante a la de la hemodiálisis y para su realización basta una heparinización similar a la que se lleva a cabo en esta última.

El carbón activado se puede obtener por un proceso de activación física (reacción con una corriente de CO_2) o por activación química (reacción con cloruro de zinc). El resultado de este proceso es aumentar la superficie de las partículas de carbón con lo que su capacidad de adsorción se multiplica al dar lugar a la formación en su estructura de poros cuyo diámetro oscila entre más de 500 Å y menos de 20 Å (44).

La hemoperfusión se ha realizado también utilizando resinas (45), especialmente resina de amberlita (XAD-2, XAD-4 y XAD-7) (46-49).

Uno de los principales problemas observados tras los primeros experimentos clínicos con hemoperfusión es que el contacto directo de la sangre con la sustancia adsorbente da lugar a la liberación de partículas de carbón o de resina, provocando microembolias y también causa una deplección de plaquetas (50-51). Winchester (52) ha demostrado asimismo que la concentración sanguínea de los factores II, V, IX, X y XII de la coagulación disminuye a lo largo de la sesión de hemoperfusión.

Chang, que desde 1.957 está llevando a cabo investigaciones sobre el principio de las células artificiales (53-56), aplica sus resultados a la hemoperfusión microencapsulando el carbón activo de tal manera que se mantienen sus propiedades adsorbentes pero se evitan sus efectos secundarios (57-59). Los gránulos de carbón son recubiertos por una membrana de un material compatible con la sangre, por ejemplo albúmina, impidiendo de esta forma la liberación de partículas de carbón a la circulación y previniendo a la vez la destrucción de las plaquetas. La microencapsulación de sustancias adsorbentes se ha realizado con diversos materiales poliméricos: Chang utiliza preferentemente albúmina - colodión (AC-AC), pero también se ha usado acetato de celulosa (60), gelatina (55), polimetacrilato (61) o heparina (62).

Con los mismos fines también se ha empleado en vez de la microencapsulación del carbón su introducción en fibras capilares o mem

branas de cuprofén (63-66) o la fijación de las partículas de carbón a un lecho para evitar su movilización (67).

Las principales aplicaciones clínicas en la hemoperfusión son la intoxicación por drogas o sustancias exógenas en general, la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal crónica.

Existe una amplia experiencia en la actualidad sobre el empleo de la hemoperfusión en las intoxicaciones por drogas (48,56,68-92). En general, la extracción de drogas que se consigue con la hemoperfusión es muy superior a la obtenida mediante la hemodiálisis. En pacientes severamente intoxicados con hipnóticos o sedantes, en coma grado IV, se observa una rápida recuperación tras la hemoperfusión, tanto con resinas como con carbón activado (68).

En el cuadro I enumeramos las sustancias que pueden ser eliminadas de la sangre mediante hemoperfusión con carbón activado o con resinas. Debe destacarse que la extracción de moléculas unidas a proteínas es mucho mayor mediante la hemoperfusión que con la hemodiálisis convencional (55,93).

La demostración de que la hemoperfusión con carbón activado puede mejorar el grado de conciencia en enfermos en coma hepático grado IV (94) ha tenido como consecuencia una extensa investiga-

C U A D R O I

SUSTANCIAS ELIMINADAS MEDIANTE HEMOPERFUSION CON CARBON ACTIVADO O RESINAS

Barbitúricos

Amobarbital
 Butabarbital
 Heptabarbital
 Pentobarbital
 Fenobarbital
 Quinallbital
 Secobarbital

Sedantes no barbitúricos

Etclorvinol
 Glutetimida
 Metiprilón
 Metacualona
 Hidrato de cloral
 Carbromal
 Clorpromacina
 Fenitoina
 Promacina
 Prometacina
 Meprobnato
 (Diazepam)

Antidepresivos

Amitriptilina
 Clomipramina
 Desipramina
 Nortriptilina

Alcoholes

Alcohol etílico

Analgésicos

Acido acetilsalicílico
 Salicilato de metilo
 Acetaminofén

Inorgánicos

(Calcio)
 (Fosfatos)

Toxinas, Herbicidas e
Insecticidas

Amanita Phalloides
 Amanitina
 Phalloidina
 Insecticidas clorados
 Bifeniles policlorados
 Metil-paration
 Demeton-S-Metil Sulfóxido
 Dimetonto
 Nitrostigmina
 Paraquat

Solventes y gases

Tetracloruro de carbono
 Oxido de etileno

Agentes cardiovasculares

Digoxina
 Procainamida
 N-Acetilprocainamida

Antimicrobianos
y antibióticos

Adriamicina
Ampicilina
Gloroquina
Eritromicina
Gentamicina
Metotrexate

Miscelánea

Angiotensina II
Adrenalina
Noradrenalina
L-dopamina
Metoxamina
Teofilina
Difenhidramina
Serotonina
Nucleótidos
Vitamina B₁₂
Acido fólico
Bromosulfaleína
Inulina
Dilaurato de sacarosa
(Colesterol)
(Acidos grasos)
(Heparina)
(Glucosa)
(Fibrinógeno)
(Oxígeno)

Compuestos endógenos

Aminoácidos
(Amoníaco)
Acido úrico
Creatinina
(Urea)
(Bilirrubina)
Acido cólico
Bliaminoácidos
Polipéptidos
Indicán
Compuestos fenólicos
Acidos orgánicos
Medianas moléculas
Insulina
Tiroxina
Triyodotitonina
Proteínas inmunes

Entre paréntesis: Sustancias en las que la hemoperfusión es ineficaz o -
existen datos insuficientes (68).

ción y ensayos clínicos en este sentido (49,56,64,68,94-104). - Los resultados obtenidos, recogidos en alrededor de 150 casos de hemoperfusión en insuficiencia hepática fulminante, demuestran - de una manera concluyente una mejoría del grado de conciencia de un número significativo de enfermos (56). Sin embargo, los efectos de la hemoperfusión en la supervivencia a largo plazo requie ren un análisis estadístico posterior. Esto está dificultado por las variaciones en la supervivencia según la edad y la etiología y, sin duda, son necesarias más experiencias antes de poder sa - car conclusiones definitivas. Por otra parte y para llegar a con seguir un hígado artificial total, se requieren sistemas adicionales para extraer el amoníaco y otras sustancias que no son cap - tadas por el carbón activado (56). Tales serían enzimas microen - capsulados, enzimas inmovilizados, perfusión hepática, resina de amberlita, agar-albumina, cultivos de célula hepática, etc. - (56).

Recientemente, Chang (56) ha realizado hemoperfusión a esquizo - frénicos observando que al cabo de una hora se obtenía una remi - sión de los signos y síntomas, que persistía de 6 a 7 horas des - pués de la sesión. Si, como se ha demostrado, la hemodiálisis - puede ser útil en el tratamiento de los pacientes esquizofréní - cos (105), como consecuencia de la extracción de betaendorfina, = dado que la hemoperfusión con carbón posee mejores aclaramientos de medianas moléculas, su eficacia podría ser mayor que la de la hemodiálisis.

Otra posible aplicación de este método sería la extracción de la sangre, de variadas sustancias unidas a las proteínas y, en este sentido, sustituyendo la albúmina de recubrimiento en la microencapsulación del carbón activado por otros antígenos o anticuerpos, la hemoperfusión podría convertirse en un sistema inmunosorbente para extraer selectivamente antígenos o anticuerpos indeseables (106).

Aplicaciones de la hemoperfusión en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica

Se ha demostrado que el tratamiento de enfermos con insuficiencia renal crónica mediante sesiones repetidas de hemoperfusión es capaz de mantener al enfermo libre de síntomas de una manera tan efectiva como la hemodiálisis. En este sentido dos horas de hemoperfusión equivaldrían a seis horas de hemodiálisis (46,55,56,107-112). El aclaramiento de pequeñas moléculas: ácido úrico, creatinina y guanidinas es superior con la hemoperfusión que con la hemodiálisis (55,113), y esta ventaja es más evidente aún para las moléculas de mediano tamaño y moléculas unidas a las proteínas en las que la hemoperfusión supera de manera importante a la hemodiálisis (55,93,114).

La principal dificultad para la aplicación de la hemoperfusión en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica viene dada -

por el hecho de que los adsorbentes no extraen úrea, fosfatos, - potasio, sodio, cloro ni agua (55). Por esta razón inicialmente Chang alternó la hemoperfusión con la hemodiálisis convencional en el tratamiento de insuficientes renales terminales. Posteriormente se ha realizado la hemoperfusión simultáneamente a la hemodiálisis convencional, intercalando en serie un cartucho de hemoperfusión con un dializador (115-117). Se combina de esta manera la eficacia de la hemoperfusión respecto a las moléculas más grandes, junto con la efectividad de la hemodiálisis para extraer agua, electrolitos y úrea.

Otra forma de tratamiento mediante hemoperfusión del insuficiente renal crónico consiste en combinarla exclusivamente con ultrafiltración. Chang (109,115) coloca un hemoperfusor en serie con un ultrafiltro de Amicon de 0,2 m² de superficie. La ventaja de este sistema es que no requiere líquido de diálisis, al utilizar exclusivamente un ultrafiltro y un cartucho de perfusión y consigue con ello un buen control analítico y un adecuado balance hídrico gracias a la ultrafiltración. Al no requerir líquido de diálisis y dado el pequeño tamaño del ultrafiltro y del cartucho de hemoperfusión, esta técnica consigue una miniaturización, ideal para construir un verdadero riñón portátil. Solamente el aclaramiento de fosfato y el de úrea resultarían disminuídos con este procedimiento, aunque en la experiencia de Chang no hay aumento del fósforo sanguíneo y obtiene un aclaramiento de PTH elevado (56).

Por último una cuarta forma de tratamiento, que aún está en experimentación (68,110), consiste en utilizar, además del carbón activado, otros adsorbentes para remover las sustancias no extraídas por aquél. Así, se está investigando el uso del almidón-poliacrilonitrato hidrolizado, que es capaz de extraer agua, cloro y sodio, y también la utilización de un sistema multienzimático-microencapsulado que contendría ureasa, glutamato dehidrogenasa y glucosa-6 fosfato dehidrogenasa. La ureasa convertiría la urea en amoníaco, que sería catalizada en glutamato por la glutamato-dehidrogenasa, y las necesidades de cofactor serían provistas por la glucosa-6 fosfato dehidrogenasa.

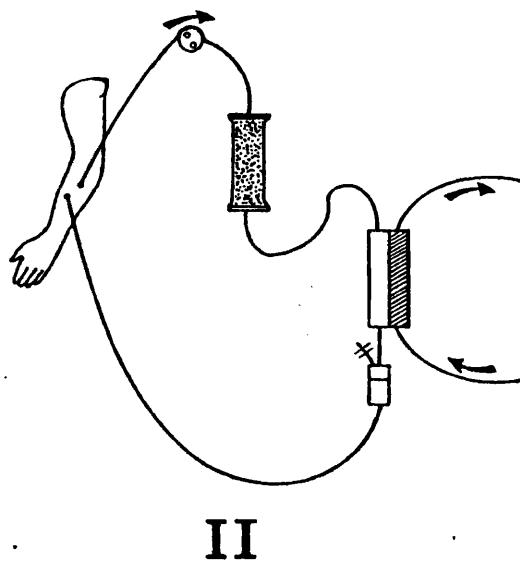
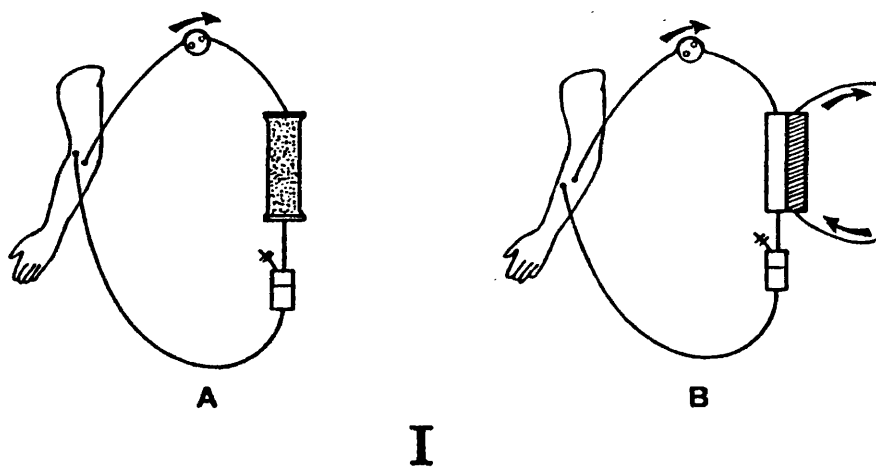
En la figura 2 resumimos gráficamente las cuatro formas descritas de utilización de la hemoperfusión para el tratamiento de la insuficiencia renal terminal:

- 1) Hemoperfusión alternada con hemodiálisis.
- 2) Hemoperfusión en serie con hemodiálisis simultánea.
- 3) Hemoperfusión con ultrafiltración.
- 4) Hemoperfusión con otros adsorbentes o enzimas microencapsulados.

La posibilidad de obtener técnicamente una membrana convencional de dializador recubierta de carbón activado (66,107) o la unificación en un sólo cartucho de un dializador de bobina con un hemoperfusor (118) simplificaría notablemente la técnica.

Aplicaciones de la hemoperfusión en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica:

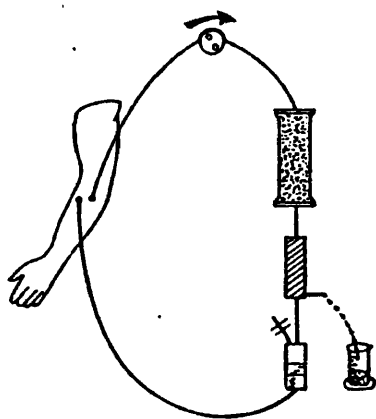
- I. Hemoperfusión alternada con hemodiálisis.
- II. Hemoperfusión simultánea con hemodiálisis.



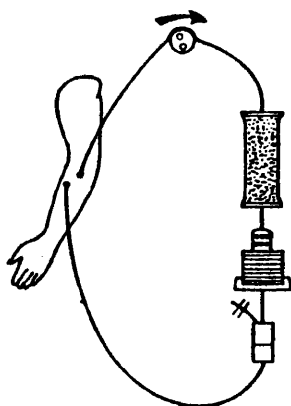
F I G U R A 2

III. Hemoperfusión simultánea con ultrafiltración.

IV. Hemoperfusión combinada con otros adsorbentes y enzimas microencapsuladas.



III



IV

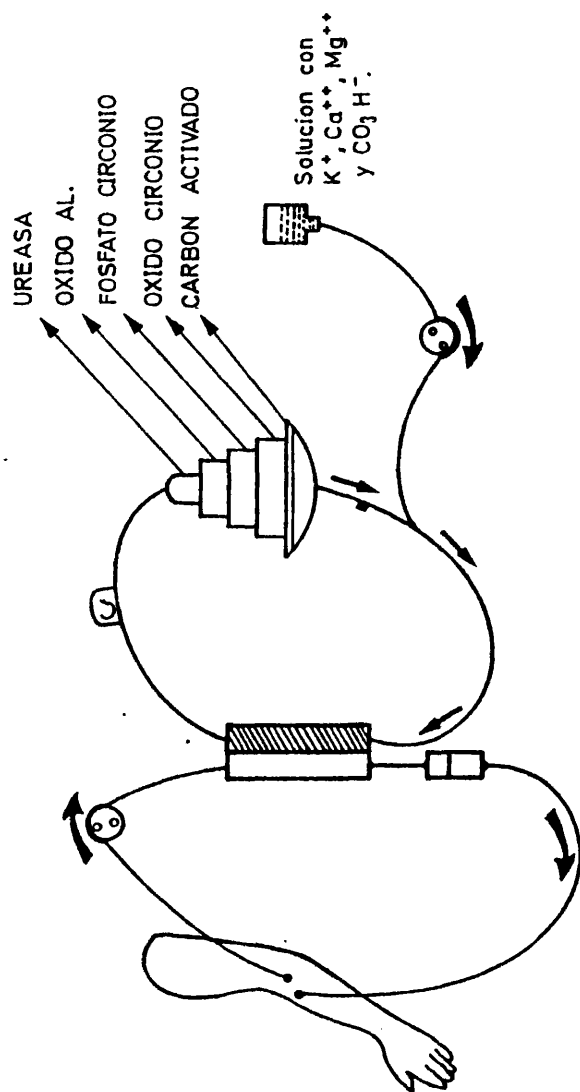
Otras aplicaciones de los adsorbentes en la depuración extrarrenal son las siguientes:

a) Regeneración del líquido de diálisis:

El sistema de diálisis Redy emplea sustancias adsorbentes para regenerar el líquido de diálisis, una vez que este ha atravesado un dializador convencional. De esta forma se consigue realizar diálisis con muy escasa cantidad (5,5 litros) de líquido de diálisis merced a la regeneración del mismo mediante carbón activado, ureasa (para provocar hidrólisis de la urea), óxido de aluminio y fosfato de circonio (que adsorbe amonio, calcio, magnesio y potasio) y óxido de circonio hidratado (que adsorbe fosfato y flúor) (119). Un fundamento similar, aunque reduciendo el tamaño de los elementos, tiene el riñón portátil de Kolff (120,121) (figura 3).

b) Regeneración del líquido de diálisis peritoneal:

Aunque todavía sin experiencia clínica suficiente, los adsorbentes podrían emplearse para regenerar líquido de diálisis peritoneal, con lo cual con una pequeña cantidad del mismo, mantenida de manera continuada, se podría conseguir una diálisis eficaz. A pesar de los inconvenientes que deben superarse hasta conseguir que esta técnica sea realmente eficaz, sin duda pensando en un aparato portátil y de funcionamiento contí-



F I G U R A 3

Absorbentes en la regeneración del líquido de diálisis. Sistema Redy y riñón portátil de Kolff.

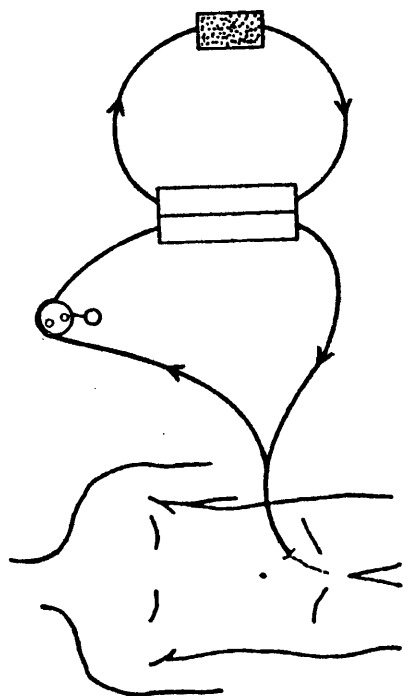


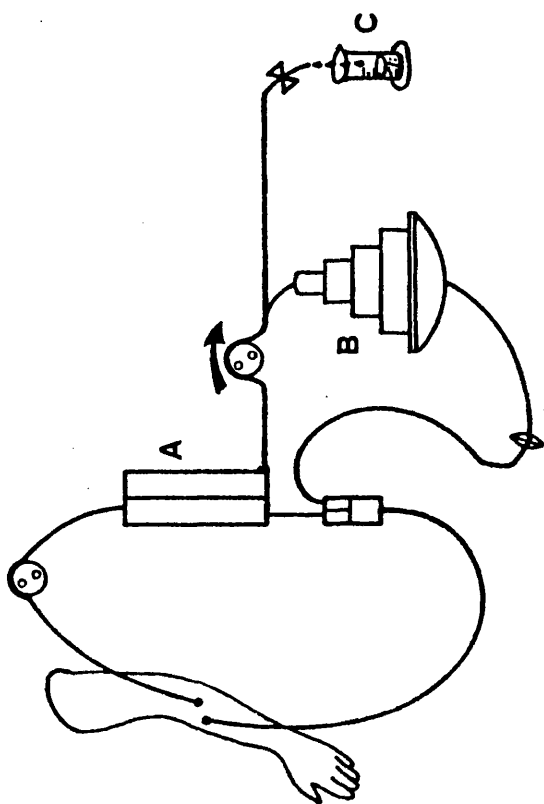
FIGURA 4

Adsorbentes en la regeneración del líquido de diálisis peritoneal.

nuo, es menos arriesgada su conexión a la cavidad peritoneal= que al sistema sanguíneo (120,121) (figura 4). También en esta línea de investigación se encuentra el empleo de sustancias adsorbentes administradas por vía oral, al objeto de llevar a cabo una depuración de tóxicos a nivel del intestino, - habiéndose empleado con estos fines el oxialmidón y la oxice-lulosa (122,123).

c) Hemofiltración con regeneración del ultrafiltrado:

Personalmente creemos que en el futuro puede ser de aplicación un sistema que combine la hemofiltración, que hemos descrito en el apartado anterior, con la hemoperfusión. Este sistema consistiría en realizar una hemofiltración extrayendo de la sangre una cantidad suficiente como para poder depurar sustancias tóxicas, pero en vez de reinfundir una solución artificial, como se realiza en la hemofiltración, proponemos tratar mediante adsorbentes este ultrafiltrado para reinfundirlo nuevamente a la sangre (figura 5). Sin duda habríamos conseguido reproducir de una manera artificial el proceso natural de formación de la orina: Tras una ultrafiltración de la sangre conseguimos un líquido similar a la orina primitiva y estamos reproduciendo el glomérulo renal. A continuación este ultrafiltrado u orina primitiva podemos tratarlo mediante adsorbentes, al objeto de modificar su composición y reinfundir este ultrafiltrado modificado, reproduciendo el proceso de la



F I G U R A 5

Hemofiltración con regeneración del ultrafiltrado con adsorbentes. A: Ultrafiltración. B: Regeneración del ultrafiltrado. C: Pérdida neta de líquido.

reabsorción tubular. Sin duda será más sencillo y con más posibilidades técnicas tratar el líquido ultrafiltrado que hacerlo con la sangre que contiene proteínas y elementos formes.

Hemos iniciado la investigación clínica de este procedimiento - (datos no publicados) llevando a cabo una primera fase que ha - consistido en el tratamiento del ultrafiltrado, sin haber llegado todavía a reinfundirlo, mediante diferentes adsorbentes, a - través de un cartucho mixto de los que se emplean en el sistema - Redy. Shaldon, a quien tuvimos ocasión de comunicar personalmente nuestros primeros pasos en la investigación, ha publicado sus primeros resultados a corto plazo en tres enfermos, con esta metodología (124-125), habiendo encontrado problemas por pirógenos producidos en el tratamiento del ultrafiltrado, que se solventan intercalando un filtro esterilizante.

Por último, no podemos dejar de decir que todas las técnicas de depuración extrarenal en las que se emplean sustancias adsorbentes presentan el serio inconveniente de encarecer considerablemente el procedimiento. Por ello, y dado que la terapéutica sustitutiva de depuración extrarenal ha de ser indefinida en el tiempo, es por lo que todavía la hemoperfusión no ha podido desbancar a la hemodiálisis convencional como método terapéutico. Mientras no se demuestren o existan unas claras diferencias en los resultados obtenidos, a favor de la hemoperfusión no será posible su aplicación extensiva en los enfermos.

1.3. ULTRAFILTRACION-DIFUSION (ULTRAFILTRACION-DIALISIS SECUENCIALES)

Durante la hemodiálisis convencional tienen lugar dos procesos - físicoquímicos simultáneos que son la base de este tratamiento: la difusión y la ultrafiltración (126,127).

La difusión consiste en un transporte pasivo de solutos a través de la membrana del dializador en ausencia de un transporte neto de solvente. La cantidad de un determinado soluto que atraviesa la membrana por difusión o transporte difusivo, va a depender - fundamentalmente del gradiente de concentración entre la sangre y el líquido de diálisis, pero también de la superficie efectiva de diálisis y del coeficiente de permeabilidad de la membrana empleada (128).

El transporte por difusión de una determinada sustancia (T_d) puede expresarse mediante la siguiente fórmula:

$$T_d = CM \times A \times K_o$$

CM es el gradiente de concentración del soluto a uno y otro - grado de la membrana. El transporte será mayor cuanto mayor sea este gradiente y se realizará en uno o en otro sentido, desde - donde existe una mayor concentración a donde ésta es más baja.

A, es la superficie eficaz de diálisis, es decir, la superficie de la membrana del dializador que separa las dos fases, sangre y líquido de diálisis. Esta área depende no sólo de la superficie real de membrana que contiene el dializador, sino de su diseño, eliminando ángulos y esquinas donde la sangre puede no circular.

Ko, es el coeficiente de permeabilidad total del dializador. Para pasar de la sangre al líquido de diálisis cada molécula debe difundir primero a través de la sangre, después a través de la membrana del dializador y finalmente a través del líquido de diálisis. Cada uno de estos compartimentos opondrá una resistencia a este transporte, que podemos representar RB (resistencia de la sangre), RM (resistencia de la membrana) y RD (resistencia del líquido de diálisis). La resistencia total RO es la suma de las resistencias individuales:

$$RO = RB + RM + RD$$

El coeficiente de permeabilidad del dializador es inverso a la resistencia total, es decir:

$$Ko = 1/RO$$

Por tanto, el transporte por difusión es inversamente proporcional a la resistencia de cada compartimento y para aumentar su eficacia debe reducirse ésta al máximo. La resistencia de la san

gre se puede disminuir reduciendo el espesor del espacio por donde la sangre circula, de tal manera que exista un volumen mínimo de sangre, repartido sobre la máxima superficie posible.

La resistencia del líquido de diálisis se reducirá aumentando su flujo con lo que se renovarán más aprisa las capas de líquido en contacto con la membrana. Por último, la resistencia de la membrana a la difusión depende de su espesor y de su constitución. En las membranas de cuprofan el espesor se ha reducido de 30 a 10 micrones. Algunas membranas de reciente adquisición como el poliacrilonitrilo y también el policarbonato tienen una mayor permeabilidad para moléculas de peso superior a 1.000 daltons, por lo que ofrecen una menor resistencia al paso de medianas moléculas.

En conclusión, podemos decir que el transporte por difusión varía considerablemente de un soluto a otro dependiendo de su peso molecular, de la naturaleza de la membrana y de la constitución del dializador.

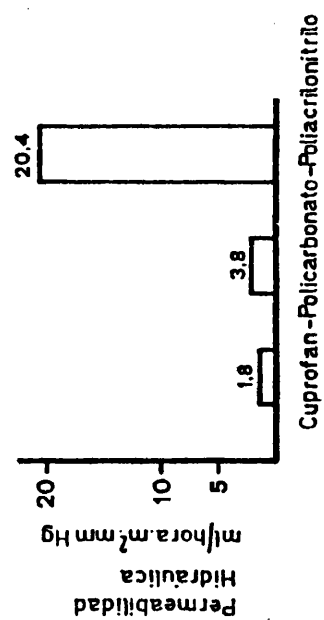
La ultrafiltración o transporte convectivo es un proceso que, in sistimos, va a ocurrir simultáneamente con el transporte difusivo durante la hemodiálisis. Consiste en el transporte a través de la membrana del dializador de solvente con parte de los solutos que contiene. La ultrafiltración va a depender fundamental -

mente de diferencias de presión hidrostática y también de la propia membrana y de la concentración de solutos en la sangre.

El transporte convectivo o por ultrafiltración (Tuf) puede expresarse mediante la siguiente fórmula:

$$Tuf = T \times CP \times Uf$$

T es el coeficiente de cribado de la membrana del dializador. Para un determinado soluto este coeficiente es la relación entre su concentración en el líquido ultrafiltrado y la concentración simultánea en la sangre (UF/P). Para solutos de pequeño peso molecular, T es igual a la unidad cualquiera que sea la membrana que se use. Sin embargo, para solutos de mayor peso molecular T disminuye progresivamente dependiendo de la naturaleza de la membrana. Por ejemplo, la membrana de cuprofan tiene un T de 0,6 para la vitamina B 12 (1.355 daltons) y de 0,32 para la inulina (5.200 daltons). Sin embargo, la membrana de poliacrilonitrilo tiene un T de 0,94 para la vitamina B 12 y de 0,78 para la inulina. Por tanto, el poliacrilonitrilo posee un mayor transporte convectivo que el cuprofan para moléculas de mediano y de gran peso molecular, asemejándose en sus características a la membrana basal glomerular humana. En la figura 6 se compara la permeabilidad hidráulica del cuprofan, policarbonato y poliacrilonitrilo.



F I G U R A 6

Permeabilidad hidráulica de las membranas de Cuprofan, Poliacarbonato y Poliacrilonitrilo.

CP es la concentración media de solutos en la sangre.

Uf representa la cantidad del solvente filtrado, o dicho de otra manera, la ultrafiltración neta. Uf dependerá de la superficie efectiva del dializador, de la permeabilidad hidráulica de la membrana y de la presión hidrostática transmembrana.

La presión efectiva transmembrana es la suma algebraica de la presión media en el circuito sanguíneo (presión positiva) más la presión media en el líquido de diálisis (nula o negativa), menos la presión oncótica como consecuencia de las proteínas en el circuito sanguíneo (25 a 30 mmHg).

La permeabilidad hidráulica es una propiedad física de cada membrana y se define como su capacidad de transporte de solvente por unidad de tiempo. Para una presión transmembrana similar, la ultrafiltración del poliacrilonitrilo es muy superior a la del cuprofán o policarbonato como vimos en la figura 6.

En conclusión, la ultrafiltración o convección da lugar a dos efectos: por un lado extrae solvente, es decir, agua plasmática, y además extrae los solutos contenidos en la misma de acuerdo con el coeficiente de cribado de cada membrana (128).

La importancia de la difusión y de la ultrafiltración durante la

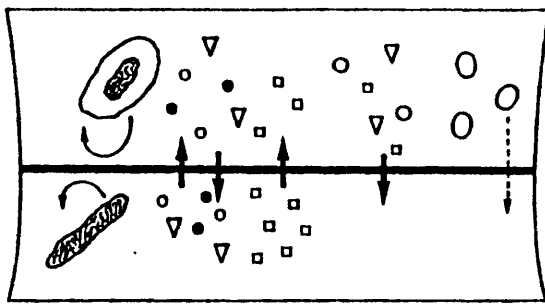
hemodiálisis convencional varía considerablemente de acuerdo con el peso molecular de los solutos. El transporte difusivo predomina sobre el convectivo en las moléculas de pequeño tamaño, mientras que los solutos de mayor peso molecular atraviesan la membrana principalmente por convección.

La ultrafiltración o transporte convectivo es el fundamento fisiológico de la hemofiltración, que ya hemos descrito, así como de la formación de la orina primitiva en los glomérulos, mientras que la hemodiálisis utiliza los dos procedimientos simultáneamente.

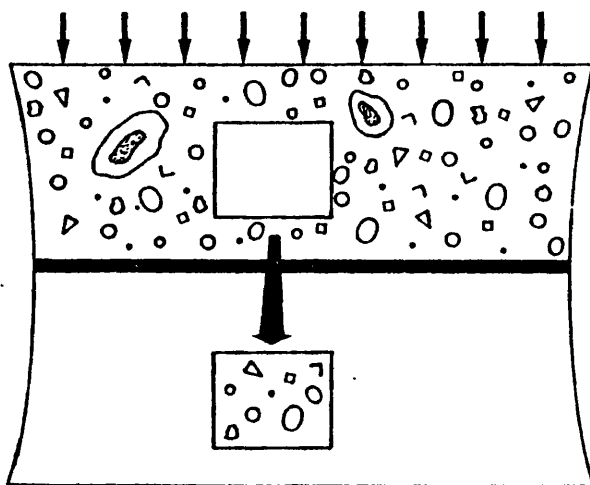
En la figura 7 representamos gráficamente el transporte difusivo y el transporte convectivo.

Por primera vez en la literatura Khanna en 1.973 (129) utiliza en un paciente en hemodiálisis periódicas con ascitis, un método que consiste en hacer circular la sangre a través de un dializador sin que por el otro lado de la membrana circule el líquido de diálisis, sino que lo conecta al vacío para aumentar la presión transmembrana. De este modo efectúa una ultrafiltración sin difusión y controla la retención hidrosalina del enfermo.

Este método lo utiliza posteriormente Ing (130) en 8 enfermos, consiguiendo ultrafiltraciones de hasta 2,4 litros durante un



I



II

FIGURA 7

I: Difusión o transporte difusivo. II: Ultrafiltración o transporte convectivo.

tiempo que oscila entre media hora y 3 horas. Conecta el dializador también a una presión negativa y combina el método con la hemodiálisis antes o después de la misma, y refiriendo una buena tolerancia por parte de los enfermos, sin hipotensión, a pesar de la elevada cantidad de líquido ultrafiltrado.

Son éstos los primeros intentos de realizar ultrafiltración separada de la difusión y llama la atención la buena tolerancia por parte de los enfermos, consiguiendo controlar la retención hidrosalina, lo cual no había sido posible durante la ultrafiltración simultánea con difusión, en la hemodiálisis.

Este hecho ya había sido señalado por Kim en 1970 (131) en el sentido de que algunos pacientes presentaban importantes hipotensiones durante la diálisis incluso aunque estuvieran severamente hiperhidratados.

Podría deducirse de estas primeras experiencias de Khana e Ing que la ultrafiltración aislada era mejor tolerada por los enfermos que la ultrafiltración simultánea con difusión durante la hemodiálisis. Pero este hecho sólo será puesto de relieve tras la publicación de Bergström en 1976 (132), quien trata 6 pacientes en hemodiálisis periódicas y con problemas de hiperhidratación, con ultrafiltración aislada, sin líquido de diálisis y compara los resultados con la ultrafiltración efectuada durante hemodif-

lisis. Comprueba que durante la ultrafiltración aislada el paciente tolera una extracción suficiente de líquido sin hipotensión ni otros síntomas que se presentan habitualmente durante la ultrafiltración en hemodilísis (cefaleas, vómitos, calambres, etc.).

Bergström atribuye esta buena tolerancia al hecho de no provocar durante la ultrafiltración aislada cambios en la osmolaridad plasmática y que ésta de alguna manera intervendría en el mantenimiento de la presión arterial.

Asaba (113) y Shaldon (134) señalan como la ultrafiltración aislada permite extraer 3,6 kilos en 3 horas sin hipotensión, insisten en los resultados de Bergström indicando que la remoción de solutos interferiría con la regulación de la presión arterial, hecho que ya había sido señalado por Silverstein en 1974 (135).

Emplean una metodología que permite en los enfermos en hemodilísis periódica realizar la ultrafiltración sin líquido de diálisis en primer lugar y a continuación una diálisis sin ultrafiltración, lo que significaría una difusión aislada, mediante una complicada modificación en un riñón artificial, haciendo que se igualen groseramente la presión en el circuito sanguíneo y la presión en el líquido de diálisis. Al no existir presión transmembrana no existiría, durante la difusión, transporte convectivo alguno.

Personalmente nos pareció que esta técnica podría tener importantes aplicaciones clínicas al separar dos procesos diferentes dentro de la hemodiálisis y al no encarecer en modo alguno el costo de las sesiones. Cuando empezamos a trabajar en ella nos pareció que el nombre más adecuado sería ULTRAFILTRACION-DIFUSION (UF - DF). Sin embargo, el comité editorial de la Asociación Europea - de Diálisis y Trasplante (136) ha propuesto la denominación de - ultrafiltración-hemodiálisis secuencial, denominación que, aun - que nos parece menos correcta (ya que como hemos reiterado la hemodiálisis conlleva ultrafiltración y difusión), debemos aceptar para seguir el intento de unificar terminologías. Este mismo comité propone la denominación de ultrafiltración aislada cuando - sea este proceso el único que se realiza.

2. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

2. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

Desde la publicación de Bergström en 1.976 nos pareció que el poder separar dos procesos que durante la hemodiálisis son simultáneos, la ultrafiltración y la difusión, nos podría proporcionar un conocimiento más profundo de lo que durante la hemodiálisis estamos efectuando en el paciente.

En efecto, determinada sintomatología, que hace que muchos pacientes no puedan tolerar las sesiones de hemodiálisis, ni en ellos se pueda mantener un adecuado balance hidrosalino (hipotensión, calambres, cefaleas, vómitos, etc.) no podía atribuirse con claridad a una causa concreta.

Las hemodiálisis cortas introducidas por Cambi en 1.974 (137) (3-4 horas tres veces por semana) han significado un avance en la adaptación del enfermo a una terapéutica que ha de ser de por vida, pero sin embargo presentan la limitación de una intolerancia por parte de algunos enfermos a la extracción de agua y sodio en un período corto de tiempo.

Desde un punto de vista práctico y pensando en la posible utilización rutinaria en la clínica de alguna de las nuevas técnicas de depuración que hemos revisado, nos ha parecido que la ultrafiltración-hemo-

diálisis secuencial y la ultrafiltración aislada podrían tener importantes aplicaciones, fáciles de ser empleadas en un considerable número de pacientes.

Por ello, en 1976 ideamos una metodología propia y diferente para poder realizar ultrafiltración-hemodiálisis secuencial, que nos parece superar a la propuesta por Shaldon y Asaba. Si, como hemos visto, la membrana artificial de mayor capacidad de ultrafiltración es el poliacrilonitrilo parece obvio que para realizar este proceso esta membrana será la de más eficacia. Más dificultades ofrece el conseguir una hemodiálisis sin ultrafiltración, es decir, una difusión pura. El sistema propuesto por Shaldon es complicado puesto que trata de evitar la ultrafiltración igualando las presiones en el circuito sanguíneo y en el circuito del líquido de diálisis. Pero es bien conocido que la presión en el interior del circuito sanguíneo del dializador no es igual a la entrada que a la salida, sino que va decreciendo debido a la propia resistencia interna del dializador al paso de la sangre. Algo similar sucede en el circuito de líquido de diálisis. Shaldon en su metodología iguala presiones medias, pero esto no significa que la presión sea igual en el circuito sanguíneo y en el del líquido de diálisis en toda la extensión del dializador. Por ello consigue de una manera muy aproximada difusión sin ultrafiltración pero no exclusivamente aquella.

Nuestra metodología se basa en el sistema de hemodiálisis que habitualmente debe emplearse para la hemodiálisis convencional con dializador de poliacrilonitrilo, es decir, un sistema en circuito cerrado.

En efecto, la hemodiálisis convencional con dializador de poliacrilonitrilo ha de efectuarse con un sistema de líquido de diálisis especial debido a la alta capacidad de ultrafiltración de dicha membrana. El sistema empleado en este tipo de hemodiálisis (Rhodial 75) consiste en un recipiente de líquido de diálisis herméticamente cerrado que contiene 75 litros que recirculan continuamente a través del dializador. La ultrafiltración en este sistema de hemodiálisis se consigue mediante una pequeña bomba que, a ritmo continuo, va extrayendo líquido de diálisis del circuito cerrado, en la cantidad que se requiera y este líquido se va a reponer inmediatamente por ultrafiltración a través del dializador, desde la sangre.

Pues bien, nuestra metodología de difusión sin ultrafiltración consiste en utilizar este sistema de diálisis-Rhodial 75- pero cerrando totalmente la bomba de salida para ultrafiltración, con lo cual al mantener durante toda la sesión un circuito cerrado de líquido de diálisis con un volumen constante e invariable estamos efectuando difusión con absolutamente nula ultrafiltración.

Se trata nuestra técnica, por tanto, de un sistema de volumen y no de un sistema de presión.

Los objetivos del trabajo han sido:

1. Estudiar esta metodología, comprobando qué variaciones clínicas y analíticas suceden en los enfermos durante la ultrafiltración y durante la difusión, así como el volumen y características del líquido ultrafiltrado. Con ello podremos, al separar la ultrafiltración de la difusión, tener un conocimiento de la fisiopatología de cada uno de estos dos procesos.
2. Buscar unas aplicaciones clínicas inmediatas. Al emplear nuestro método en un número suficientemente amplio de enfermos con variadas características, trataremos de concluir de qué forma se puede aplicar esta técnica al tratamiento rutinario de estos pacientes.

3. MATERIAL Y METODOS

3. MATERIAL Y METODOS

Desde noviembre de 1.976 en que iniciamos nuestro trabajo hasta marzo de 1.979, se han realizado 341 sesiones de ultrafiltración aislada o ultrafiltración-hemodiálisis secuenciales, en 51 pacientes.

En el Cuadro II se recogen los datos correspondientes a la edad, sexo, etiología de la insuficiencia renal y tiempo en hemodiálisis de los pacientes tratados. Se trata de 32 varones y 19 hembras, con edades comprendidas entre 15 y 69 años ($\bar{x} = 40,1 \pm 11,3$ años). Todos excepto uno son insuficientes renales crónicos de los que 42 estaban previamente en tratamiento con hemodiálisis periódicas. Ninguno había sido binefrectomizado.

La pauta de hemodiálisis que seguían dichos enfermos consistía en 3 hemodiálisis semanales de 4 horas de duración con dializador de bobina (Ultra Flo 1,4) o dializadores planos (Gambro, Cobe, RP 6). Estaban sometidos a dieta libre en proteínas y con restricción de sal aquellos que eran hipertensos o con tendencia a la hiperhidratación. Periódicamente se realizaban los controles analíticos y radiológicos habituales en estos pacientes. El acceso vascular en todos ellos era a través de una fístula arteriovenosa interna.

CUADRO I I

ENFERMOS TRATADOS CON ULTRAFILTRACION AISLADA Y/O ULTRAFILTRACION-DIFUSION

Caso n.º	Enfermo	Edad	Sexo	Etiología	Comienzo HD
1	E.L.S.	34	V	S. nefrótico. GNMP	-
2	B.G.S.	53	V	Tb renal	-
3	C.G.S.	44	H	Ins. cardíaca. Intox. digitálica	-
4	L.M.G.	32	V	S. nefrótico GNMP	-
5	I.S.C.	43	V	Nefropatía diabética	-
6	P.A.P.	31	V	Transplante renal. Rechazo crónico	-
7	P.C.J.	69	V	Nefroangioesclerosis	-
8	V.L.G.	43	V	Nefroangioesclerosis	-
9	M.Q.F.	42	V	S. nefrótico. Nefropatía diabé ca	-
10	F.H.L.	48	V	Poliquistosis renal	Marzo 1.975
11	J.A.O.B.	44	V	Pielonefritis crónica	Sept. 1.976
12	M.G.P.	40	V	Poliquistosis renal	Mayo 1.975
13	P.C.G.	25	V	GNMP	Abril 1.976
14	S.C.V.	47	H	Pielonefritis crónica. Cistinuria	Octub.1.975
15	A.C.R.	19	V	GNMP	Feb. 1.975
16	C.L.F.	39	H	Glomerulonefritis crónica	Feb. 1.975
17	A.C.	39	H	Pielonefritis crónica	Junio 1.977
18	J.V.C.	28	H	GNMP	Dic. 1.975
19	A.I.M.S.	15	H	Nefronoplasia	Enero 1.974
20	P.C.G.	27	V	GN crónica	Octub.1.976
21	A.S.D.	55	V	Nefroangiosclerosis	Marzo 1.976
22	S.P.F.A.	58	H	Pielonefritis crónica	Marzo 1.978
23	E.C.A.	66	V	Nefroangiosclerosis	Dic. 1.978
24	A.S.J.	49	H	Pielonefritis crónica	Julio 1.976
25	F.P.S.	44	V	Hipoplasia renal	Marzo 1.975

<u>Caso n.º</u>	<u>Enfermo</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>	<u>Etiología</u>	<u>Comienzo DH</u>
26	J.G.N.	49	V	Nefroangiosclerosis	Julio 1.975
27	J.F.G.	37	V	GNMP	Enero 1.976
28	C.C.A.	46	H	Pielonefritis crónica	Agosto 1.972
29	C.S.A.	32	H	GNMP	Julio 1.975
30	J.R.N.C.	49	V	Poliquistosis renal	Abril 1.976
31	J.E.G.	33	H	Glomerulonefritis crónica	Feb. 1.975
32	S.G.A.	42	H	GNMP	Dic. 1.976
33	F.S.P.	33	V	Amiloidosis renal	Oct. 1.974
34	R.A.P.	37	V	Glomerulonefritis crónica	Oct. 1.975
35	C.M.J.	49	H	Pielonefritis crónica	Nov. 1.975
36	V.G.S.	39	V	Glomerulonefritis crónica	Nov. 1.976
37	P.M.L.	30	H	GNMP	Febr. 1.976
38	C.B.R.	22	V	GNMP	Sept. 1.976
39	P.M.A.	45	H	Poliquistosis renal	Oct. 1.975
40	D.B.P.	52	H	Nefroangiosclerosis	Julio 1.976
41	C.E.L.	46	V	Nefroangiosclerosis	Sept. 1.976
42	M.A.B.G.	30	H	Hipoplasia renal	Sept. 1.976
43	R.S.R.	27	V	Glomerulonefritis crónica	Junio 1.975
44	F.D.B.	47	V	Poliquistosis renal	Agosto 1.975
45	J.B.C.C.	36	V	GNMP	Marzo 1.977
46	J.L.G.P.	33	V	Glomerulonefritis crónica	Abril 1.977
47	N.E.J.	46	H	Pielonefritis crónica	Enero 1.977
48	A.C.G.	50	V	Poliquistosis renal	Marzo 1.977
49	P.W.E.	44	H	GNMP	Febr. 1.976
50	J.B.G.	44	V	Nefroangiosclerosis	Marzo 1.978
51	J.A.L.	17	V	Glomerulonefritis	Nov. 1.977

GNMP.- Glomerulonefritis membranoproliferativa.

3.1. PAUTAS DE TRATAMIENTO

Las 341 sesiones efectuadas en estos 51 enfermos se han hecho siguiendo diferentes pautas:

Ultrafiltración aislada. En pacientes no en hemodiálisis periódicas que presentaban retención hidrosalina importante se realizaron sesiones de ultrafiltración solamente. También se ha realizado ultrafiltración aislada en pacientes en programa de hemodiálisis periódicas intercalando una sesión de ultrafiltración en su pauta habitual de hemodiálisis al objeto de controlar la reten-ción hidrosalina y siendo su realización más o menos frecuente - según las necesidades. Dos enfermos han sido sometidos a una pauta de 3 hemodiálisis semanales más una ultrafiltración semanal.

Por último, en un caso de insuficiencia renal que no requiere - diálisis se ha instaurado un programa de ultrafiltración aislada periódica al objeto de controlar su balance hidrosalino.

Ultrafiltración-difusión en pacientes en hemodiálisis periódica - cas. En 23 enfermos se han realizado 195 sesiones de ultrafiltra ción seguida de difusión al objeto de comparar su tolerancia y - resultados con la hemodiálisis convencional, habiéndose prolongado esta terapéutica durante tiempo suficiente para observar sus = resultados. Asimismo, esta pauta se ha realizado de forma esporá

dica en diferentes pacientes al objeto de comprobar su tolerancia con enfermos de variadas características clínicas.

Difusión-ultrafiltración. En 22 ocasiones, en 15 enfermos se realizó la difusión previamente a la ultrafiltración para poder establecer una comparación entre este procedimiento con la ultrafiltración realizada antes de la difusión. En 6 ocasiones y en 4 pacientes se realizó solamente difusión sin ninguna ultrafiltración por no requerir pérdida de peso.

Ultrafiltración aislada con reinfusión de líquido ascítico. En tres enfermos en tratamiento con hemodiálisis periódicas y que además padecían una hepatopatía crónica con ascitis incontrolable mediante diálisis y mediante ultrafiltración aislada, se ha realizado ésta simultáneamente con la extracción continua del líquido ascítico, su ultrafiltración para concentrarlo en proteínas y su reinfusión a la sangre simultánea a la sesión de ultrafiltración sanguínea.

3.2. METODO DE ULTRAFILTRACION

Hemos utilizado como ultrafiltro el dializador Rhodial RP 6 de 1,03 m² de superficie y de membrana de poliacrilonitrilo.

Los sistemas arterial y venoso (de salida y retorno de la sangre) han sido los convencionalmente empleados para este dializador. La circulación extracorpórea a través de este sistema se consigue mediante una bomba excéntrica de movimiento continuo intercalada en el sistema sanguíneo de salida.

Se ha realizado control manométrico de la presión de la sangre a la entrada y a la salida del dializador (presión arterial y venosa). Posteriormente sólo se ha controlado la presión en el lado venoso del dializador.

En vez de conectar el dializador a la entrada y salida de líquido de diálisis, como es habitual en la hemodiálisis, para realizar la ultrafiltración se tapaba con una pinza o un tapón la entrada del líquido de diálisis dejando abierta la salida (figura= 8), por la cual y una vez iniciada la circulación de sangre a través del dializador, se va obteniendo en goteo rápido el ultrafiltrado de la sangre que se recoge sobre una probeta graduada.

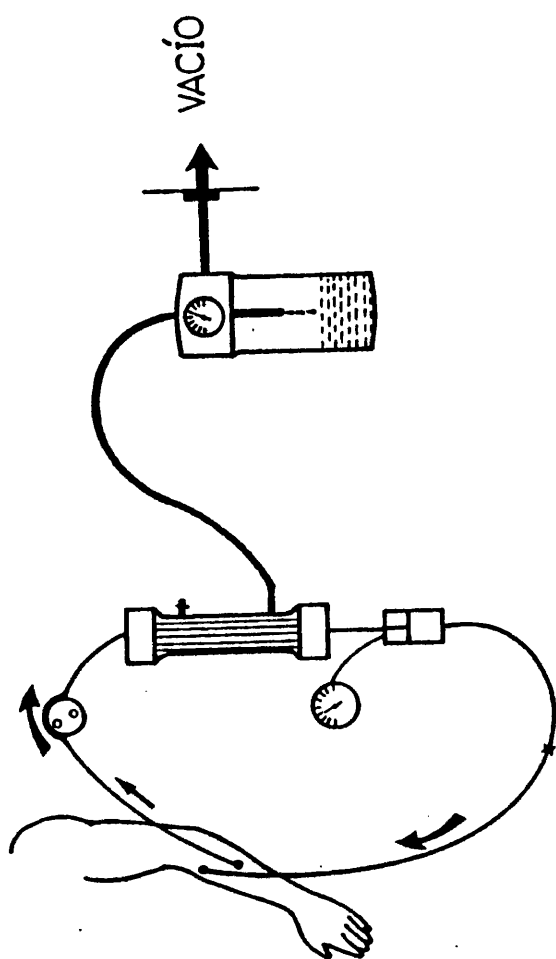
Aunque rutinariamente a lo largo de este estudio hemos realizado la ultrafiltración "en seco" siempre con dializador de poliacrilonitrilo, debido a poseer mayor capacidad de ultrafiltración que otras membranas, también hemos probado a realizar la ultrafiltración con dializadores de membrana de cuprofán, tanto bobina como dializadores planos, con los que se consigue el mismo resultado aunque su capacidad de ultrafiltración sea menor.

Del mismo modo hemos probado a emplear dializador de fibras capilares de acetato de celulosa (Cordis Dow) de $2,5 \text{ m}^2$ de superficie. Con éste, debido a su gran superficie de ultrafiltración y especialmente cuando conectamos la salida del ultrafiltrado a una bomba de vacío de las utilizadas convencionalmente para aspiración en el hospital, se consiguen ultrafiltraciones importantes (figura 9).

El acceso vascular para la realización de la circulación extracorpórea se obtuvo en los enfermos en tratamiento con hemodiálisis periódica a través de la fístula arteriovenosa interna que ya tenían para su tratamiento habitual. Dicha fístula en todos los casos se había realizado a nivel de la arteria radial en la muñeca, anastomosada a una vena superficial y sobre ella se realizaban dos punciones, una distal para salida de la sangre hacia el dializador y otra proximal para el retorno de la misma, utilizando siempre agujas de calibre 14.

En los pacientes que no estaban en tratamiento con hemodiálisis periódicas se utilizó canulación percutánea de la vena cava a través de la vena femoral según técnica de Shaldon (138).

Heparinización.— Tras la inserción de las agujas o la colocación de los catéteres se procedía a la heparinización general del paciente administrando por vía intravenosa, a través de una de las



F I G U R A 9

Ultrafiltración con dializador capilar conectado a presión negativa.

agujas o de los catéteres, un milígramo por kilogramo de peso de heparina sódica. Posteriormente y a lo largo de la sesión de ultrafiltración, se continuaba administrando 10 mg. cada hora inyectados directamente en el sistema arterial de la circulación extracorpórea.

En 15 ocasiones se realizó heparinización regional mediante una bomba de perfusión continua que inyectaba heparina en el sistema arterial a la salida de la sangre y protamina en el sistema venoso, en una cantidad de 16 mg. por hora.

La heparinización regional se realizó en pacientes que presentaban hemorragias a algún nivel (hemorragias digestivas, pericarditis, etc.) y presentaba riesgos la heparinización general. En estos casos, horariamente se controlaba tiempo de coagulación del enfermo y del sistema extracorpóreo heparinizado.

La duración de la sesión de ultrafiltración ha sido variable dependiendo de la cantidad de líquido que se quisiera extraer en cada paciente, habiendo oscilado entre menos de una hora y siete horas.

3.3. METODO DE ULTRAFILTRACION SIMULTANEA A ULTRAFILTRACION Y REINFUSION DEL LIQUIDO ASCITICO

En 3 pacientes en programa de hemodiálisis periódica portadores de una hepatopatía crónica con ascitis que no desaparecía con las ultrafiltraciones durante diálisis ni tampoco con la ultrafiltración aislada, se efectuaron 16 sesiones, en las que simultáneamente a una ultrafiltración sanguínea con el método que acabamos de describir, se iba extrayendo el líquido ascítico a través de un catéter de diálisis peritoneal e impulsado por una bomba se hacía circular por otro dializador de poliacrilonitrilo (RP 6) similar al que se usaba para ultrafiltrar la sangre. Del líquido ascítico al pasar por el dializador se obtenía un ultrafiltrado cuyo único fin era el de concentrar el líquido ascítico para aumentar su tasa de proteínas, y una vez salido del dializador se hacía pasar por dos cámaras atrapaburbujas, al objeto de recoger la posible fibrina y se reinfundía en la cámara del sistema venoso de la ultrafiltración sanguínea (figura 10).

Previamente se coloca un catéter de diálisis peritoneal en el fondo del saco de Douglas, según la técnica habitual de la diálisis peritoneal y el extremo de este catéter se conecta a un sistema de hemodiálisis con una bomba para que lo impulse a través del dializador de poliacrilonitrilo.

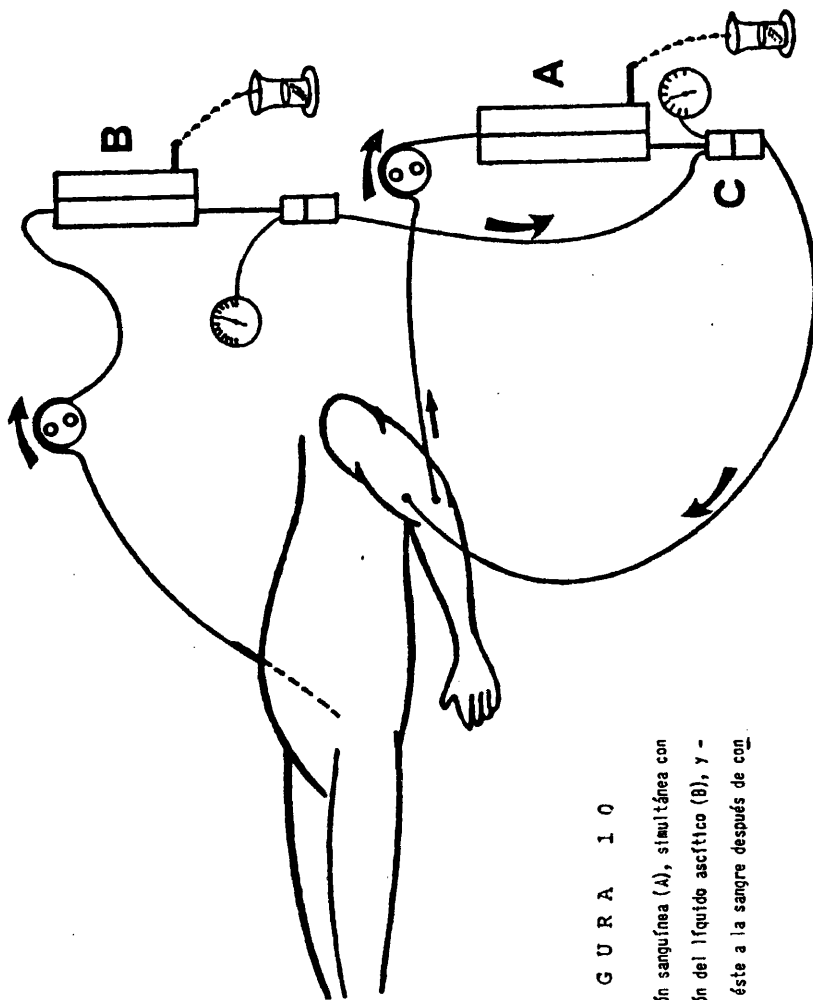


FIGURA 10

Ultrafiltración sanguínea (A), simultánea con
ultrafiltración del líquido ascítico (B), y -
reinfusión de éste a la sangre después de con-
centrado (C).

En 2 pacientes (casos 16 y 26) la ultrafiltración del líquido as
cítico se realizó con un dializador capilar de $2,5 \text{ m}^2$ de superfi
cie (Cordis Dow) conectado al vacío.

El líquido ascítico que fluye a la salida del dializador ha sido
concentrado como consecuencia de la obtención del ultrafiltrado=
y a través de un sistema de retorno de hemodiálisis se reinfunde
conectándolo al sistema de retorno de la ultrafiltración sangui=
nea que se está realizando al mismo tiempo a través de la fístu=
la arteriovenosa del enfermo.

Previamente a la realización de esta técnica, mediante punción -
estéril, se ha extraído líquido ascítico para cultivar y compro=
bar que bacteriológicamente es estéril.

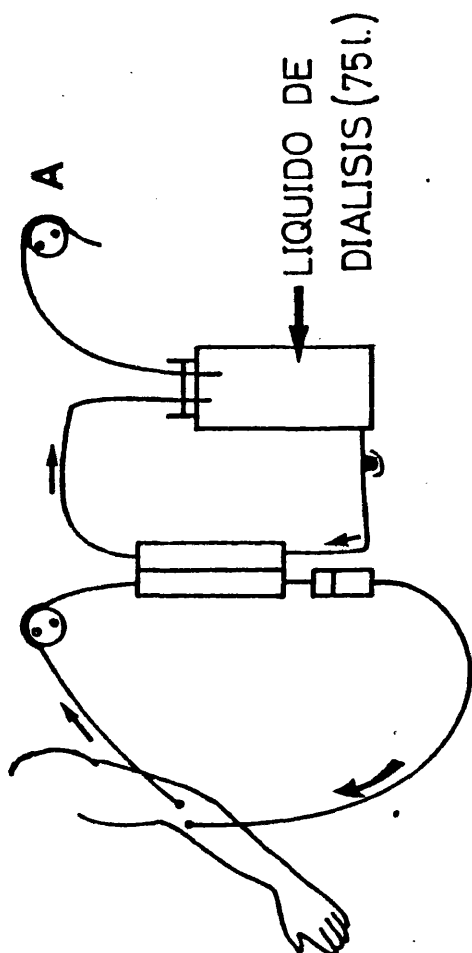
Se miden presiones y flujos de sangre y del líquido ascítico y -
el volumen de ultrafiltrado de sangre y de ultrafiltrado de lí=
quido ascítico, así como el perímetro abdominal y el peso del en
fermo.

En las dos primeras ocasiones en que realizamos esta técnica se=
controló simultáneamente la presión venosa central mediante un -
catéter introducido a través de la vena cefálica hasta aurícula=
derecha.

Esta técnica, también inédita en la literatura, la ideamos basados en el hecho de los efectos beneficiosos que la reinfusión del líquido ascítico tiene sobre el tratamiento de insuficientes hepáticos con ascitis incontrolada. Sin embargo, nos parecía arriesgado infundir en el torrente circulatorio grandes cantidades de líquido en enfermos en insuficiencia renal. Por eso, el realizar una ultrafiltración de sangre simultánea y con ello reducir la volemia, nos permite vaciar por completo en cada sesión todo el líquido ascítico retenido.

3.4. METODO DE DIFUSION

Cuando se efectuaba la difusión después de la ultrafiltración, al terminar ésta se conectaba el dializador a la entrada y salida del líquido de diálisis procedentes del riñón artificial Rhodial-75 con sistema de circuito cerrado. Este riñón artificial contiene un depósito de 75 litros de líquido de diálisis en un circuito absolutamente cerrado, que se hace circular a través del dializador para efectuar la diálisis. La pequeña bomba para extracción del líquido al exterior para conseguir ultrafiltración durante la hemodiálisis convencional con Rhodial-75, permanecía absolutamente cerrada con lo que al ser un sistema estanco no había ninguna ultrafiltración y estábamos realizando difusión pura (figura 11).



F I G U R A 11

Método de difusión. Sistema Rhodia 75: El líquido de diálisis ocupa un recipiente hermético de 75 l. Durante la difusión la bomba de extracción de líquido de diálisis (A) permanece cerrada. De esta forma se realiza diálisis sin ultrafiltración.

La composición del líquido de diálisis empleado en las sesiones de difusión era la siguiente:

Sodio	134	mEq/l
Potasio	1	"
Cloro	104,5	"
Acetato	36	"
Magnesio	1,5	"
Calcio	4	mg%
Glucosa	2,5	g/l
Osmolaridad	295	mOsm/l

Durante la difusión, que siempre tuvo una duración de 3 horas, - se continuaba la heparinización en la misma forma descrita durante la ultrafiltración.

En los casos en que se hizo primero difusión se iniciaba la heparinización general al comienzo de ésta.

3.5. CONTROLES CLINICOS Y ANALITICOS

Antes del inicio de la sesión de ultrafiltración y a lo largo de la misma cada 10 minutos se recogía presión arterial, frecuencia del pulso, volumen del líquido ultrafiltrado y sus características, así como los síntomas que pudiera presentar el paciente. El

control de presión arterial y pulso, así como la incidencia de -
sintomatología, se continuaban registrando cada 10 minutos a lo=
largo de la sesión de difusión.

Se registraban también las presiones arterial y venosa o la veno=
sa simplemente en el circuito sanguíneo y el flujo de sangre a -
través del mismo mediante la técnica de la burbuja de aire, mi -
diendo el tiempo de recorrido de un metro de sistema sanguíneo.=
Estos controles se efectuaban también cada 10 minutos.

Al comienzo y al final de la sesión de ultrafiltración se reali=
zó extracción de sangre y toma simultánea de líquido ultrafiltra=
do para determinaciones de sodio, potasio, cloro, creatinina, -
urea, osmolaridad, calcio total, calcio iónico, fósforo, pH, -
pCo₂, bicarbonato, hematocrito y proteínas totales.

También durante la ultrafiltración se han efectuado mediciones -
simultáneas de hematocrito, calcio, fósforo, pH, pCo₂ y bicarbo=
nato en la sangre arterial y venosa del circuito extracorpóreo,=
es decir, antes y después del dializador o ultrafiltro.

Finalizado el procedimiento se reinfundía la sangre del dializa=
dor al paciente, pinzando el sistema arterial o de salida y rein=
fundiendo a través del mismo suero salino y aire hasta conseguir
un retorno total de la sangre contenida en el dializador, para -

lo cual fue necesario un volumen de suero salino de 200 a 300 ml con lo que la pérdida de sangre en el dializador fue mínima.

Al final de la sesión de difusión se repitieron las determinaciones analíticas en sangre.

El peso se controló antes y después de cada sesión de ultrafiltración y difusión. En las primeras sesiones mediante el control continuo con pesacamas automático Datex VM 104 y posteriormente se efectuó el control del peso al comienzo y al final de cada sesión con una báscula normal.

En 10 sesiones de ultrafiltración-diálisis secuenciales se determinó actividad de renina plasmática al comienzo de la ultrafiltración, al final de la misma y al final de la difusión.

El 6 ocasiones se midió volumen plasmático mediante albúmina marcada con I₁₃₁ (RISA) al comienzo y final de la ultrafiltración y al final de la difusión. El resultado se corrigió para la superficie corporal de cada enfermo.

La metodología utilizada para las determinaciones analíticas ha sido la siguiente:

Sodio y potasio por fotometría de llama, cloro por cloridrómetro

con electrodo de plata. Creatinina y urea mediante autoanaliza -
dor IL. Osmolaridad con osmómetro Fiske. Calcio total mediante -
espectrofotometría de absorción atómica. Calcio iónico mediante=
electrodo selectivo de calcio iónico Orion SS-20. Fósforo por el
método de Fiske y Subvarrow. pH, pCO₂ y bicarbonato mediante mi-
cropeachímetro Technicon. Actividad de renina plasmática median-
te radioinmunoanálisis.

El análisis estadístico de los datos se ha efectuado mediante el
cálculo de la t de Student.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERISTICAS DE LA ULTRAFILTRACION

Inmediatamente después de comenzar a circular la sangre a través del dializador se obtiene por la salida del mismo un líquido transparente e incoloro como agua de roca que fluye en un goteo rápido más o menos intenso, dependiendo de la presión en el circuito de sangre (figura 12).

Solamente hemos observado el líquido ultrafiltrado con una coloración amarilla en un enfermo que presentaba ictericia (figura 13).

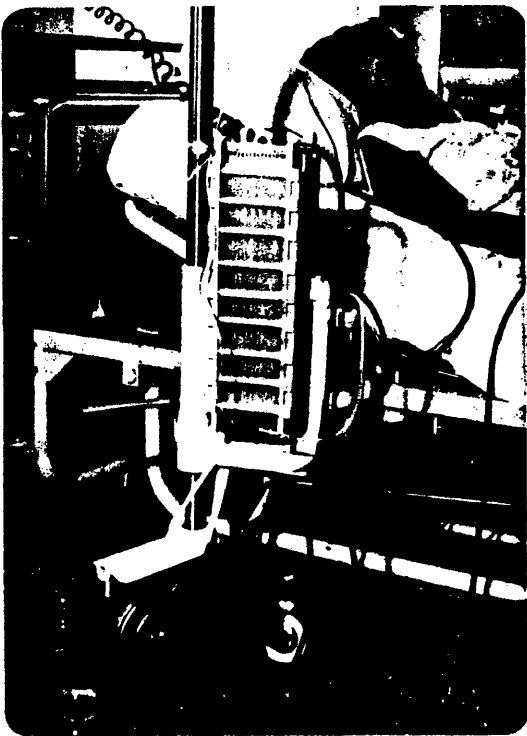
Se trata de un líquido que debe compararse en todas sus características a la orina primitiva, puesto que está obtenido por un proceso de ultrafiltración del plasma, si bien a través de una membrana artificial.

4.2. FLUJO DEL LIQUIDO ULTRAFILTRADO

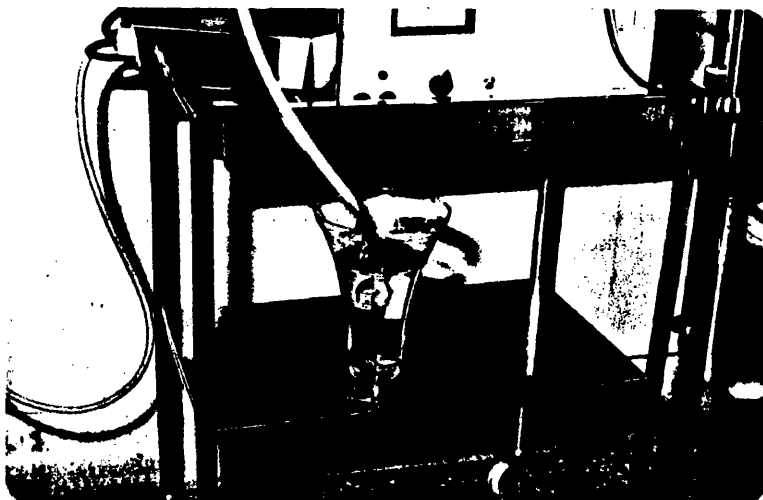
En la figura 14 representamos la ultrafiltración conseguida en mililitros por minuto para diferentes presiones medias en el diá-

F I G U R A 1 2

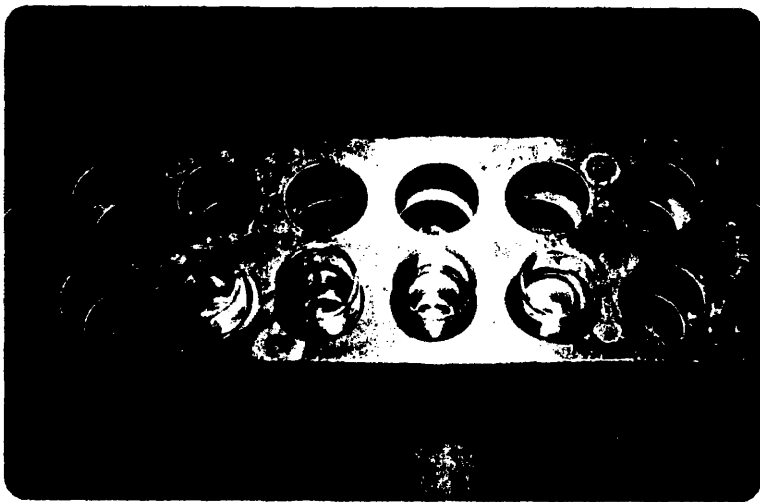
- A. Ultrafiltración: la sangre circula por el dializador impulsada por la bomba y se obtiene el ultrafiltrado.
- B. El ultrafiltrado es transparente e incoloro como agua de roca.



A



B



F I G U R A 1 3

Líquido ultrafiltrado amarillo en un paciente icterico (tubos de la izquierda) junto a otro incoloro.

lizador. La presión media es la semisuma de la presión arterial y la presión venosa, es decir, la presión de entrada y de salida en el dializador. Estas determinaciones se han realizado con un flujo sanguíneo constante de 200 mililitros por minuto en un paciente cuyo hematocrito era del 25%.

Podemos observar cómo hay un ligero ascenso de la ultrafiltración a medida que aumentan las presiones, si bien la curva tiende a hacer meseta.

No recomendamos emplear presiones superiores a 200 milímetros de mercurio, puesto que con ellas puede existir el riesgo de rotura de las membranas y disminuirá el flujo de sangre debido a la dificultad de paso por la elevada presión de retorno.

Para presiones superiores a 120 milímetros de mercurio la ultrafiltración supera a los 30 mililitros/minuto, lo que equivale a 1.800 mililitros por hora, volumen más que suficiente.

Por otra parte, hemos analizado los datos de 464 mediciones de flujo sanguíneo a través del dializador, mediante el método de la burbuja, simultáneas a la medición de la presión de retorno en el dializador (presión venosa) y del volumen de ultrafiltrado conseguido en mililitros por minuto. Estas mediciones se realizaron en 54 sesiones de ultrafiltración practicadas a 12 de los pacientes.

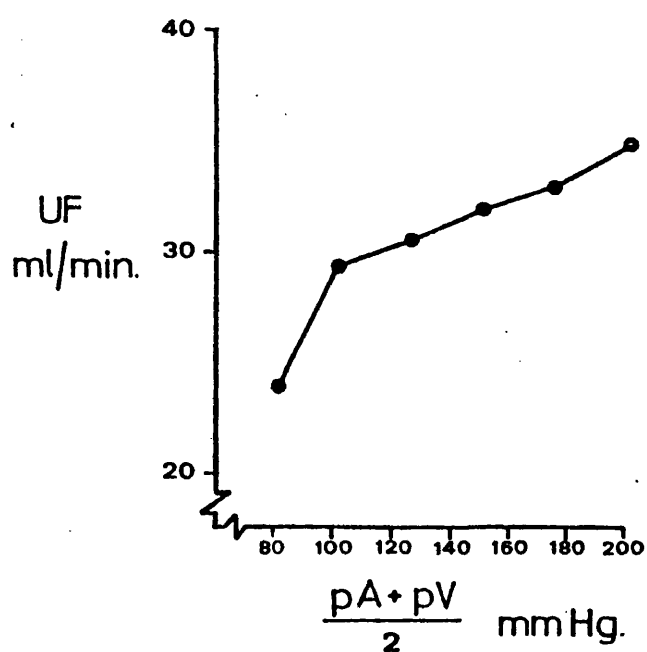
FIGURA 14

Ultrafiltración en ml/min según la presión media transmembrana (dializador RP6 de Poliacrilonitrilo).

FLUJO SANGUINEO= 200 ml/min.

HEMATOCRITO 25 %

N= 24



Hemos separado los datos en 4 grupos según que el flujo sanguíneo fuera inferior a 200 ml/min., entre 200-250 ml/min., entre 250-300 ml/min. y superior a 300 ml/min.

En 108 ocasiones el flujo sanguíneo era inferior a 200 ml/min. En 138 ocasiones era entre 200 y 250 ml/min. En 124 ocasiones el flujo era entre 250-300 ml/min. y en 88 ocasiones era superior a 300 ml/min. Por tanto, se trata de grupos bastante homogéneos en cuanto al número de determinaciones efectuadas.

En la figura 15 representamos la correlación entre la ultrafiltración conseguida en ml/min. y la presión venosa o de retorno en mmHg para cada uno de los 4 grupos de diferente flujo sanguíneo y después de haber calculado la recta de regresión de todos los puntos determinados.

Como puede observarse, a mayor presión venosa mayor ultrafiltración, sin que existan diferencias significativas para diferentes flujos sanguíneos.

En términos generales, la ultrafiltración ha oscilado desde unos mínimos de 10 ml/min. con ninguna presión de retorno o muy escasa, hasta unos máximos de 30-40 ml/min. para presiones venosas superiores a 140 mmHg.

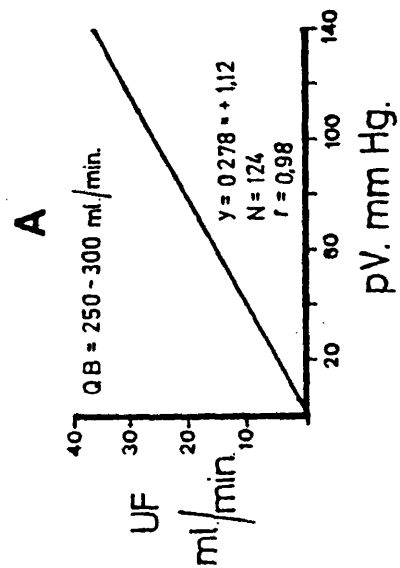
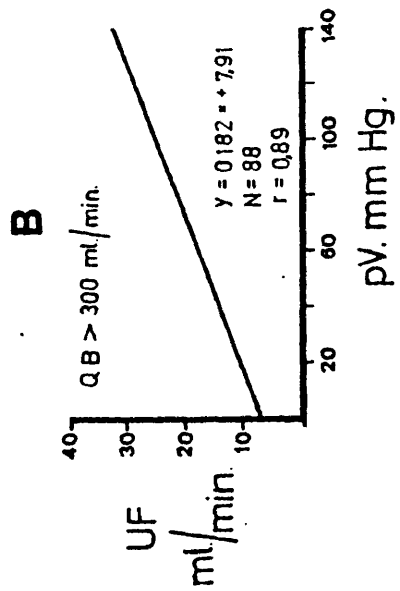
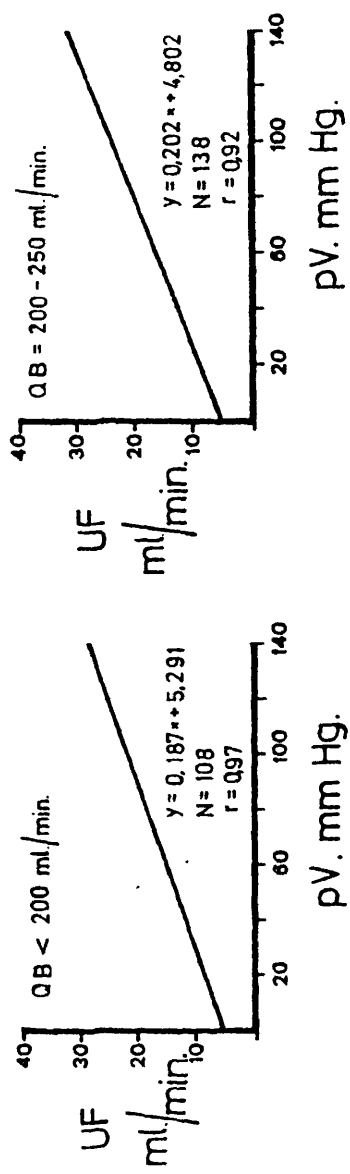


FIGURA 15

Ultrafiltraciones conseguidas según la presión de retorno para flujos sanguíneos (Qg) diferentes: A < 200 ml/min. B 200-250 ml/min. C 250-300 ml/min. D > 300 ml/min.

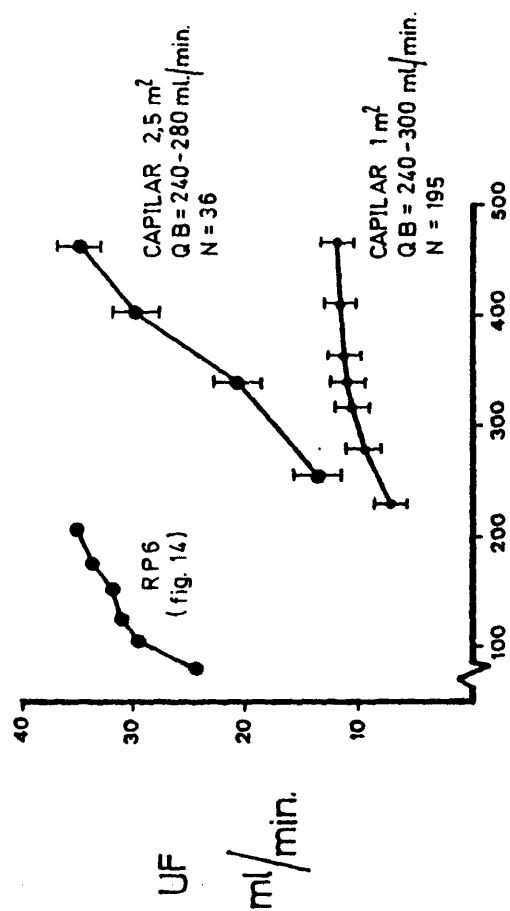


FIGURA 16

Ultrafiltración para diferentes presiones transmembrana con dializador de poliacrilonitrilo (RP6), capilar de 2,5 m² y capilar de 1 m² (Cordis-Dow).

Con fines prácticos nuestra pauta en general ha sido la de obtener en cada sesión el mayor flujo sanguíneo posible de acuerdo con el obtenido a través de la punción en la fístula arteriovenosa o en la canulación percutánea, y si la presión de retorno era muy baja la elevábamos discretamente (60-100 mmHg) para conseguir ultrafiltraciones no inferiores a 20 ml/min.

En la figura 16 representamos la ultrafiltración obtenida con dializador RP6 de poliacrilonitrilo, comparándola con dializadores capilares de 2,5 m² y 1 m² conectados a presión negativa.

Con 1 m², la ultrafiltración es baja a pesar de las altas presiones. Con 2,5 m² llegan a ser similares al poliacrilonitrilo, pero con presiones transmembrana muy elevadas.

Nótese en todos los casos la tendencia a horizontalizarse las curvas de ultrafiltración, al aumentar las presiones.

4.3. COMPOSICION DEL ULTRAFILTRADO

En el cuadro III representamos las concentraciones de distintos elementos simultáneamente determinadas en la sangre y en el líquido ultrafiltrado, expresando también el cociente de la concentración ultrafiltrado/sangre y el número de determinaciones con-

C U A D R O I I I
COMPOSICION DEL ULTRAFILTRADO

	<u>Sangre</u>	<u>Ultraf.</u>	<u>UF/S</u>	<u>N</u>	<u>p</u>
Hcto %	24,3 (± 3)	0	-	29	-
Prot. g%	7,2 (± 0,6)	0	-	30	-
Na mEq/l	136 (± 4,4)	136 (± 4,1)	1	23	NS
K "	4,66 (± 0,9)	4,63 (± 1)	0,99	23	NS
Cl "	95,3 (± 7)	101,7 (± 8,4)	1,07	23	p < 0.0005
Cr mg%	10,2 (± 1,7)	9,43 (± 1,8)	0,92	23	NS
BUN "	70,8 (± 17)	72,3 (± 18)	0,99	43	NS
Osm mOsm/l	335,4 (± 28)	331,6 (± 29)	0,99	49	NS
Ca mg%	10,4 (± 0,8)	4,6 (± 1,3)	0,44	49	p < 0.0005
Ca iónico*	1,72 (± 0,31)	1,55 (± 0,28)	0,9	32	p < 0.005
P mg%	5,5 (± 0,9)	3,8 (± 0,6)	0,7	37	p < 0.0005
pH	7,31 (± 0,1)	7,51 (± 0,1)	1,03	72	p < 0.0005
pCO ₂ mmHg	33,1 (± 3,9)	22,6 (± 4,4)	0,68	43	p < 0.0005
CO ₂ H	18,5 (± 3)	19,3 (± 2)	1,04	43	NS

* medido por electrodo selectivo de Ca⁺⁺ (mEq/l)

que se han conseguido estos datos. Es de destacar la ausencia total no sólo de elementos formes, sino también de proteínas en el ultrafiltrado.

Sodio, Potasio y Cloro.- No existen diferencias significativas en la concentración de sodio y potasio en el ultrafiltrado respecto al plasma. Sin embargo, el cloro es significativamente más alto en el ultrafiltrado que en el plasma. Estos hallazgos son fácilmente explicables teniendo en cuenta el equilibrio de Gibbs-Donnan, es decir, el fenómeno producido por la presencia de un anión no difusible en el espacio sanguíneo (las proteínas). Por tanto, en el lado donde no existe el anión no difusible (ultrafiltrado), la concentración aniónica ha de ser más alta que en la fase sanguínea.

Urea y creatinina.- No existe ninguna diferencia significativa entre la concentración de urea en la sangre y el ultrafiltrado.

Osmolaridad.- No existen tampoco diferencias en la osmolaridad entre la sangre y el ultrafiltrado.

Calcio y fósforo.- Como habría de esperarse la concentración de calcio en el ultrafiltrado es notablemente más baja, inferior a la mitad que en la sangre, puesto que solamente el calcio libre no ligado a las proteínas es asequible para la ultrafiltración.

La concentración de fósforo en el ultrafiltrado también es significativamente más baja que en el plasma con un cociente UF/S de = 0,7, hecho de más difícil explicación a menos que se relacione con una deficiente permeabilidad de la membrana para el fósforo.

Calcio iónico.— Recientemente hemos tenido ocasión de poder emplear un electrodo selectivo para el calcio iónico, método analítico el más adecuado para su determinación.

En un grupo de enfermos hemos realizado 32 determinaciones en sangre y otras tantas en el ultrafiltrado, habiendo objetivado una concentración significativamente más baja en el ultrafiltrado que en la sangre (Ca^{++} sangre = $1,72 \pm 0,31$ mEq/l \cdot Ca^{++} ultrafiltrado $1,55 \pm 0,28$ mEq/l ($p < 0,005$)).

Este hecho demuestra que no todo el calcio ionizado presente en la sangre atraviesa la membrana.

pH, pCO_2 y CO_2H .— Constantemente el pH del ultrafiltrado es más alcalino que el de la sangre del paciente. En un principio pensamos que esto podría ser consecuencia de estar el ultrafiltrado en contacto con el aire con lo que al difundir CO_2 desde el mismo a la atmósfera y disminuir así la pCO_2 aumentaría su pH. En efecto, esto ocurre, puesto que cuando hemos efectuado determinaciones de pH en el ultrafiltrado recogido en condiciones anaero-

bias es menos alcalino que en contacto con el aire. Sin embargo, aún en condiciones anaerobias (éste es el dato representado en el cuadro III) sigue siendo significativamente más alcalino que el de la sangre arterial, con un cociente UF/S de 1,03.

La $p\text{CO}_2$ del ultrafiltrado es significativamente más baja que la de la sangre con un cociente UF/S de 0,68, también en condiciones anaerobias.

El bicarbonato del ultrafiltrado es ligeramente más alto que el bicarbonato sanguíneo, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa y podría explicarse también por el equilibrio Gibbs-Donnan que ya hemos comentado respecto al cloro.

En resumen, por lo que se refiere a los parámetros del equilibrio ácido-base el dato más destacable es que el ultrafiltrado tiene una $p\text{CO}_2$ más baja que la sangre y de ahí que su pH sea más alcalino.

La explicación más plausible a este hecho es la carencia de hemoglobinas del ultrafiltrado por ser éstos el vehículo de transporte fundamental del CO_2 en la sangre.

4.4. ULTRAFILTRACION AISLADA

En 22 pacientes hemos realizado 102 sesiones de ultrafiltración exclusivamente, es decir, que no han sido seguidas de difusión, por lo que a este procedimiento le denominamos ultrafiltración aislada. La razón de su aplicación clínica siempre ha sido realizar un balance negativo de líquidos para controlar una retención hidrosalina (enfermos 1 a 22, del cuadro II).

La ultrafiltración efectuada en cada sesión fue entre 1.350 y 11.825 ml, con una media de $3.271 \text{ ml} \pm 1.361 \text{ ml}$.

El tiempo de duración de cada sesión osciló entre una hora y siete horas con una media de 2 horas 15 min. $\pm 50 \text{ min}$.

La ultrafiltración media conseguida ha sido de 24,2 ml/min. (cuadro IV).

Es de destacar el caso en el que se ha efectuado una mayor ultrafiltración que ha sido 11.825 ml en una sola sesión de 7 horas de duración con una perfecta tolerancia por parte del enfermo.

Enfermos.—La ultrafiltración aislada la hemos aplicado en 2 tipos diferentes de enfermos:

C U A D R O I V

Ultrafiltración aislada102 sesiones - 22 enfermos

Cantidad ultrafiltrada: 1.350 - 11.825 ml

$$\bar{x} = 3.271 \pm 1.365 \text{ ml}$$

Duración de las sesiones:

1 — 7 horas

$$\bar{x} = 2 \text{ h } 15 \text{ min } \pm 50 \text{ min}$$

Ultrafiltración media conseguida: 24,2 ml/min

a) Enfermos edematosos no tratados con hemodiálisis periódica.

En ellos se ha efectuado la sesión de ultrafiltración de forma esporádica, y en un paciente se ha instaurado un programa de ultrafiltraciones periódicas.

b) Enfermos en tratamiento con hemodiálisis periódicas. Dentro de este grupo se han empleado 3 pautas terapéuticas:

1. Ultrafiltración esporádica y con frecuencia variable para controlar retención hidrosalina no controlable con diálisis.
2. Ultrafiltración aislada rutinaria intercalada en el programa de hemodiálisis periódicas. Dicha pauta consiste en la realización de 3 hemodiálisis semanales, como es habitual más una sesión de ultrafiltración con una frecuencia variable (7-15 días) para controlar el balance hidrosalino.
3. Ultrafiltración sanguínea simultánea a ultrafiltración de líquido ascítico y su reinfusión a la sangre. Dicha terapéutica se ha empleado en 3 enfermos en hemodiálisis periódicas que por padecer una hepatopatía crónica presentaban ascitis imposible de controlar mediante otras terapéuticas.

4.4.1. Enfermos en retención hidrosalina no tratados con hemodilí-
lisis periódicas

9 enfermos (casos 1 a 9) han sido tratados con ultrafil-
tración aislada por presentar retención hidrosalina no
controlable con terapéutica diurética, habiendo realizado
en ellos un total de 22 sesiones de ultrafiltración.

La causa de la retención hidrosalina (cuadro V) era en 4
enfermos un síndrome nefrótico con insuficiencia renal
terminal secundario en 2 enfermos a glomerulonefritis
membranoproliferativa y en otros 2 a nefropatía diabéti-
ca. Otros 4 casos presentaban una insuficiencia renal
avanzada con retención hidrosalina importante, causada en
1 por tuberculosis renal, en otro como consecuencia de un
rechazo crónico después de un trasplante de cadáver y en
2 casos por nefroangioesclerosis. Por último, una pacien-
te presentaba una insuficiencia cardíaca congestiva con
intoxicación digitálica, aunque su función renal sólo es-
taba moderadamente disminuida. El aclaramiento de creati-
nina de estos pacientes era entre 6 y 42 ml/min.

Todos ellos habían sido previamente tratados con furosemi-
da a dosis de hasta 1.000 mg/día por vía oral o intraveno-
sa. Los enfermos que presentaban síndrome nefrótico tam-

CUADRO V

- Ultrafiltración aislada

- Enfermos en retención hidrosalina no tratados con hemodiálisis

n.º	Etiología	Aclaramiento creatinina ml/min/1,73 m ²
4	Síndrome nefrótico con Ins. renal	
	2 glomerulonefritis membranoproliferativa	8 - 10
	2 Nefropatía diabética	7 - 34
4	Insuficiencia renal avanzada	
	1 Tuberculosis renal	12
	1 Rechazo crónico trasplante	8
	2 Nefroangiosclerosis	6 - 18
1	Insuficiencia cardíaca congestiva (intoxicación digitalica)	42

bién habían sido tratados previamente con espirolactona y perfusión de albúmina o manitol por vía intravenosa, sin conseguir respuesta.

Ninguno de ellos presentaba indicación de diálisis, puesto que su situación metabólica era estable, no había acidosis importante ni hiperpotasemia y las cifras de urea y creatinina se mantenían estabilizadas.

En el cuadro VI recogemos el número de sesiones realizadas a cada enfermo y la ultrafiltración conseguida en cada una de ellas.

Sin duda, este es el grupo de pacientes en el que los resultados son más espectaculares.

La paciente que fue ultrafiltrada por estar en insuficiencia cardíaca congestiva e intoxicada por digital, tras la extracción de 1.700 ml de ultrafiltrado, mejoró notablemente desapareciendo el edema pulmonar que presentaba.

Los enfermos en los que la causa del edema era un síndrome nefrótico presentaban todos ellos edemas muy importantes y en ellos se han realizado las ultrafiltraciones de mayor cuantía (8.250 y 11.825 ml). El caso número 4 porta

C U A D R O V I

ULTRAFILTRACION AISLADA EN ENFERMOS NO TRATADOS CON HEMODIALISIS

<u>Caso</u>	<u>N.º de Sesiones</u>	<u>Ultrafiltración (ml)</u>
1 - E.L.S.	3	2.335; 3.150; 3.295
2 - B.G.S.	1	3.350
3 - C.G.S.	1	1.700
4 - L.M.G.	3	3.700; 4.100; 8.250
5 - I.S.C.	1	3.150
6 - P.A.P.	2	3.350; 4.600
7 - P.C.J.	2	1.750; 2.425
8 - V.L.G.	2	3.675; 4.855
9 - M.Q.F.	7	11.825; 6.200; 4.425; 2.875; 5.300; 4.325; 3.825

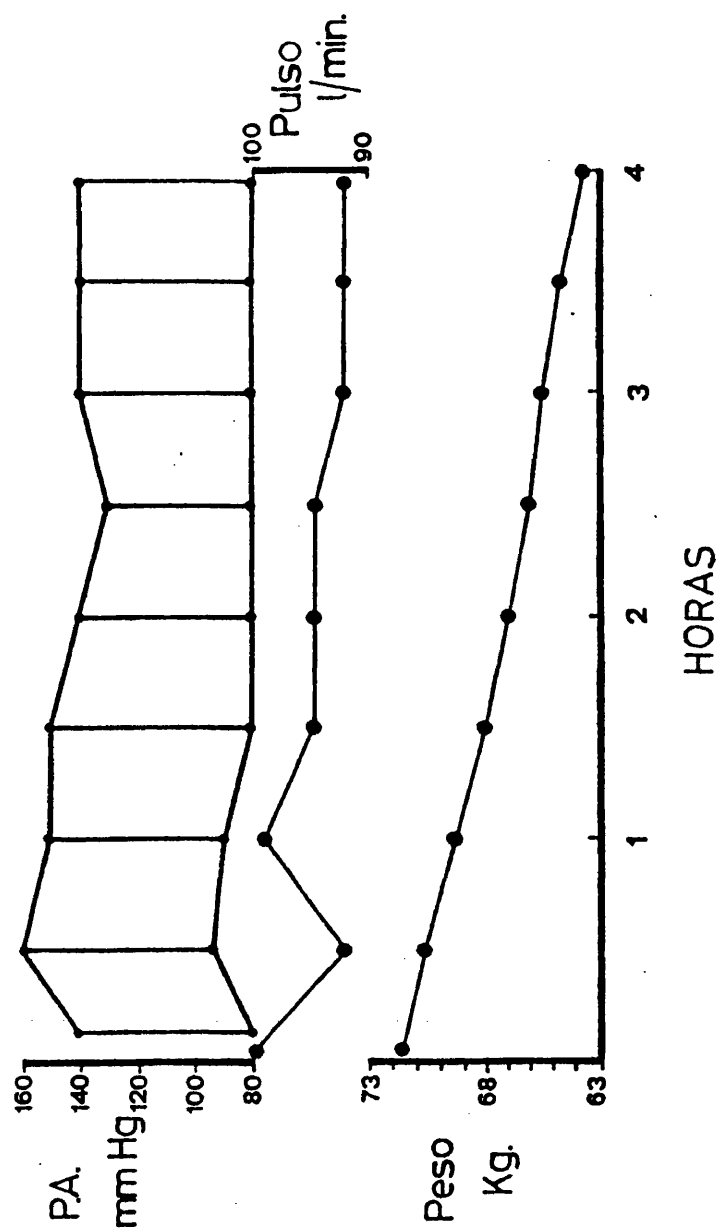
dor de un síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranoproliferativa presentaba intensísimos edemas y es de destacar como en una sesión de 4 horas de duración se extraen 8.250 ml de ultrafiltrado, viendo como al final de la misma los edemas han desaparecido por completo (figura 17). Es de destacar la ausencia de hipotensiones, así como el discreto enlentecimiento del pulso a pesar de que la pérdida de líquidos es superior a 2 litros por hora.

En la figura 18 podemos observar la evolución del peso de este paciente a lo largo de 12 días y como tras la sesión de ultrafiltración, por persistir aún discretos edemas, se realizan 2 sesiones más con 3 días de intervalo, consiguiendo al cabo de 7 días una estabilización del peso, 13 kilos por debajo de su peso inicial.

En todos los pacientes, la extracción de líquido corrió paralela a la desaparición o mejoría de su sintomatología. Prácticamente todos ellos presentaban disnea en mayor o menor grado, debido al edema intersticial pulmonar, que al final de la sesión había desaparecido y los que presentaban edemas evidentes, como el caso 4, desaparecieron al final de la sesión. Los efectos a corto plazo podemos calificarlos por tanto de espectaculares si se tiene en cuenta la condición clínica de estos pacientes y la nu

FIGURA 17

Caso 4 (L.M.G.) Ultrafiltración de 8.250 ml en 4 horas. Variaciones en presión arterial, pulso y peso. Desaparición total del edema. Perfecta tolerancia.



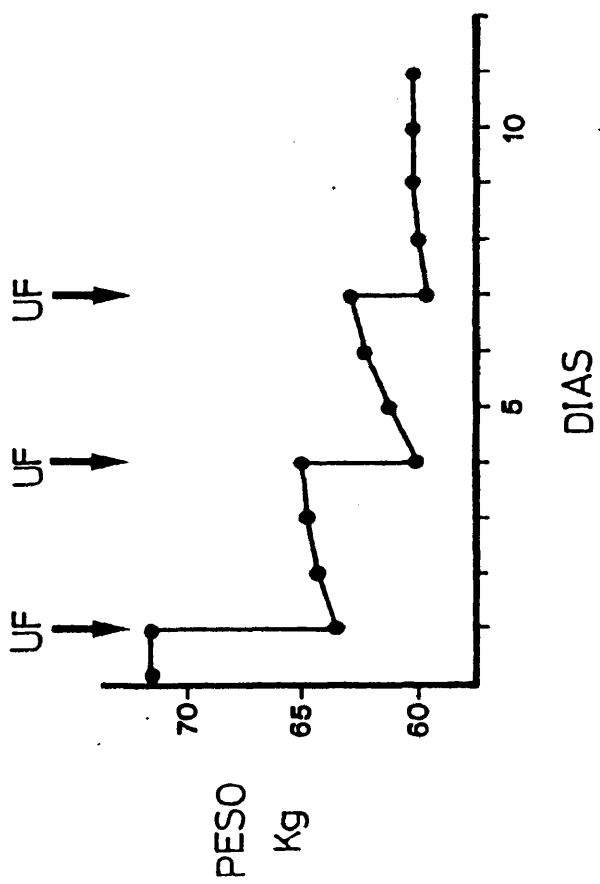


FIGURA 18

Caso 4 (L.M.G.) Evolución del peso con 3 sesiones de Ultrafiltración aislada (UF).

la respuesta al tratamiento diurético prolongado, llevado a cabo previamente. En 4 de los 9 enfermos (casos números 1, 4, 5 y 6) las ultrafiltraciones sirvieron para controlar la situación clínica en ese momento, aunque dado el avanzado grado de insuficiencia renal, posteriormente entraron en programa de hemodiálisis periódica.

El control de la retención hidrosalina ha sido útil para normalizar la tensión arterial en relación con aquella. Así en el caso número 1, al cabo de 3 sesiones de ultrafiltración, se consigue descender su peso en una semana de 77,6 a 67,8 kilos, desapareciendo por completo el edema y normalizándose la tensión arterial (figura 19).

Mención especial precisa el caso número 9, puesto que en él hemos puesto en práctica una terapéutica también inédita en la literatura. Se trata de un paciente de 42 años afecto de una diabetes insulino dependiente desde hace 25 años y que presenta proteinuria desde 10 años. Cuando llega a nosotros se encuentra en situación de anasarca con una intensa oliguria inferior a 500 ml en 24 horas y con natriuresis inferiores a 3 mEq en 24 horas. Se encuentra en anasarca con intenso edema en extremidades inferiores, pared abdominal, extremidades superiores y cara. Su peso es de 80 kilos.

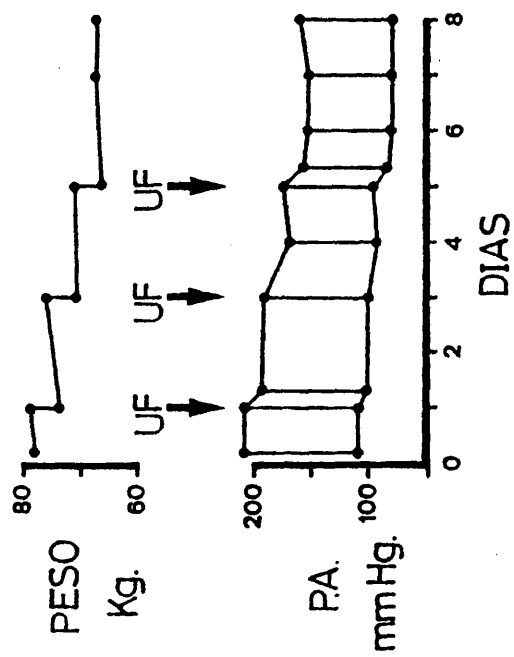


FIGURA 19

Caso 1 (E.L.S.) Evolución del peso y presión arterial tras 3 sesiones de Ultrafiltración aislada (UF).

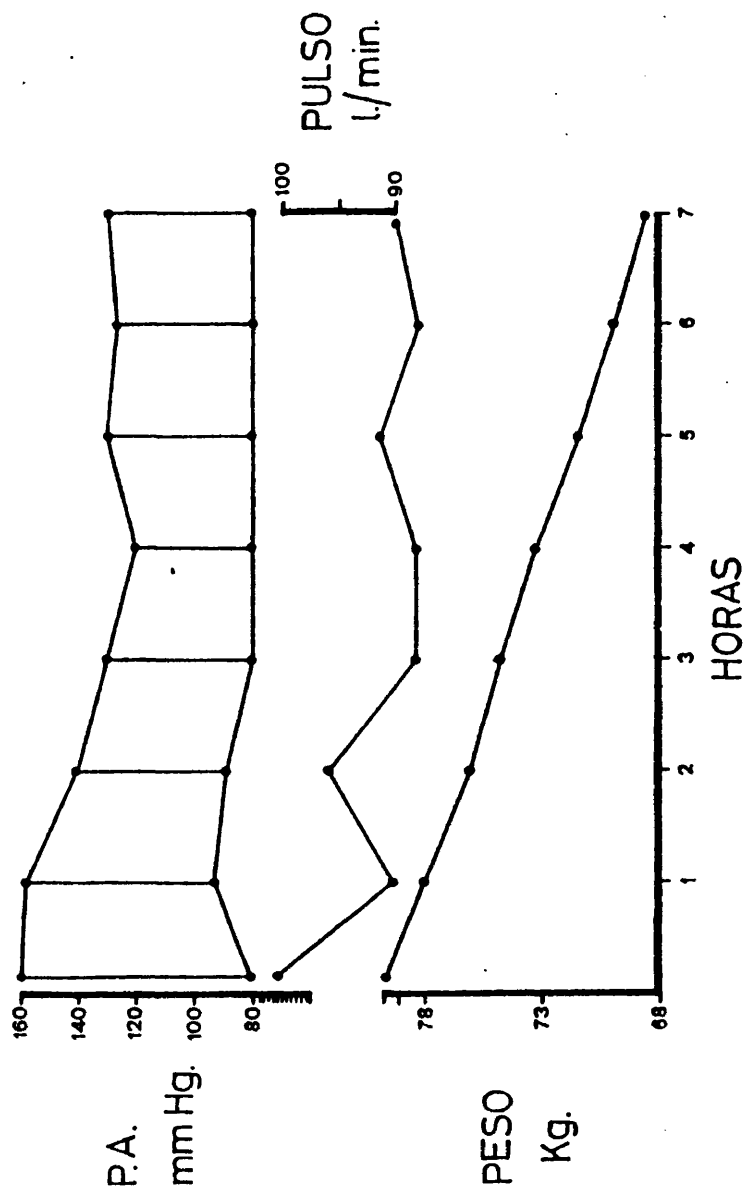
Las proteínas totales son de 4,2 g % con una albúmina de 1,23 g %. La creatinina plasmática 3,2 mg% con un aclaramiento de 36 ml/min.

El paciente es tratado con furosemida por vía intravenosa en dosis de 1.000 mg diarios, asociando espirolactona 250 mg diarios y perfusión i.v. de seronalbúmina y manitol. Al no tener ninguna respuesta diurética es sometido a una primera sesión de ultrafiltración en la que a lo largo de 7 horas se ultrafiltran 11.825 ml.

En la figura 20 representamos el peso, la frecuencia del pulso y la tensión arterial a lo largo de esta sesión. Nuevamente podemos destacar como en el caso anterior, cómo no presenta hipotensiones importantes, aunque hay un ligero descenso de la tensión sistólica. La ultrafiltración y la pérdida de peso es de casi 12 litros en 7 horas y no aparece taquicardia sino que al contrario, hay un ligero descenso de la frecuencia del pulso.

A partir de entonces la situación clínica del enfermo mejoró considerablemente, pero lenta y paulatinamente fue de nuevo ganando peso sin que observáramos una mejor respuesta a los diuréticos y al cabo de un mes exactamente, el paciente de nuevo pesa 72 Kg, presenta edemas importan

Caso 9 (M.Q.F.) Ultrafiltración de 11.825 ml, en 7 horas. Variaciones en la presión arterial, pulso y peso.
Desaparición del edema. Perfecta tolerancia.



tes y ha de realizarse una nueva sesión de ultrafiltración en la cual se extraen 6.200 ml. Nuevamente el paciente gana peso por continuar oligúrico y, al cabo de 5 días, debe realizarse otra nueva ultrafiltración de 4,5 litros. - Después de esa sesión y a la vista de que la evolución - continúa en la misma forma, se decide iniciar un programa de ultrafiltraciones periódicas, para lo cual se realiza una fístula arteriovenosa interna entre la arteria radial y la vena cefálica. Una vez dilatada la fístula, se inicia el programa de ultrafiltraciones periódicas realizando una sesión semanal, con lo cual el paciente continúa - durante dos meses en una situación estabilizada. El aclaramiento de creatinina se mantiene similar al anterior, - por lo que no creemos que esté indicado un programa de hemodiálisis periódicas.

Manteniendo su balance hidrosalino mediante las ultrafiltraciones, el enfermo persiste oligúrico, pero se ha podido recuperar su cifra de proteínas plasmáticas perfundiendo seroalbúmina i.v. y quizá también por haber disminuido la pérdida de proteínas por estar el enfermo más oligúrico.

En la figura 21 representamos la evolución del peso y las proteínas plasmáticas de este paciente a lo largo de 12 - semanas.

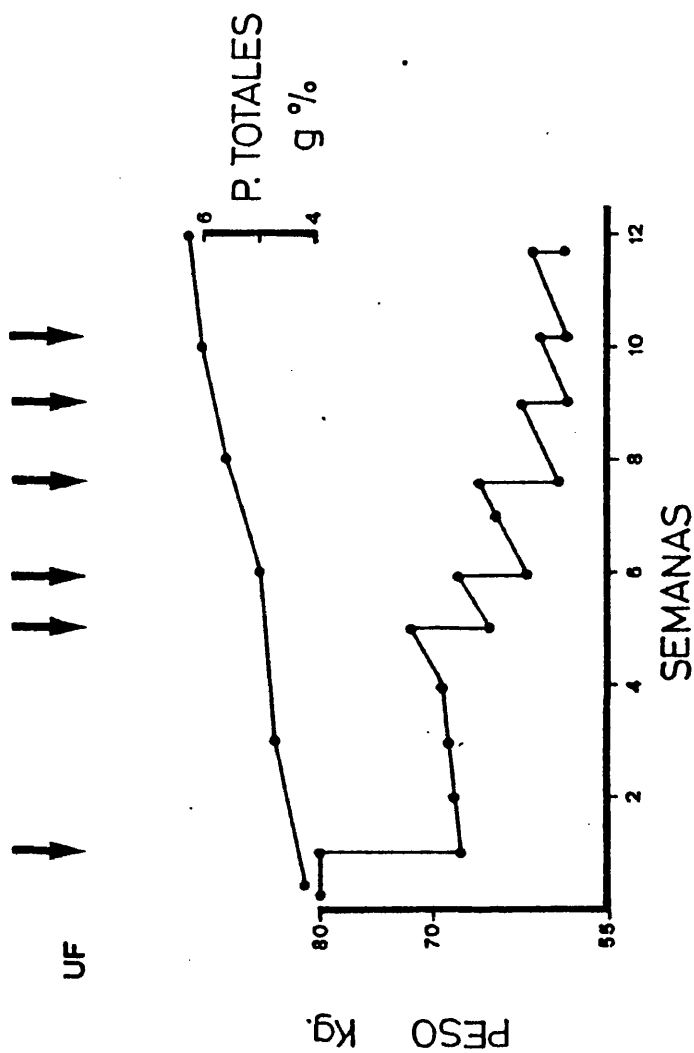


FIGURA 21

Caso 9 (M.O.F.). Programa de ultrafiltraciones peritoneales. Evolución del peso y proteínas plasmáticas.

4.4.2. Enfermos en tratamiento con hemodiálisis periódicas

En 16 enfermos (casos 10 a 25 del cuadro II) sometidos a tratamiento con hemodiálisis periódicas se han realizado 80 sesiones de ultrafiltración aislada, intercaladas entre sus hemodiálisis habituales.

Las indicaciones para realizar ultrafiltración en estos enfermos están resumidas en el cuadro VII. Fundamentalmente han sido la retención hidrosalina consecutiva en la mayoría de los casos a trasgresiones dietéticas o a una falta de adecuación entre la dieta y las ultrafiltraciones en hemodiálisis. En otros casos, la indicación fue una hipertensión no controlada y en relación también con retención hidrosalina. Por último, en otros pacientes la ultrafiltración se ha realizado por intolerancia a la ultrafiltración durante hemodiálisis. Tal es el caso de pacientes con marcada tendencia hipotensiva que, durante las hemodiálisis habituales, no permiten que se realice una ultrafiltración adecuada por presentar hipotensiones importantes. Dentro de este grupo se incluyen 1 paciente con pericarditis y 2 con ascitis consecutiva a la existencia de una hepatitis crónica persistente.

En 7 de estos enfermos la ultrafiltración ha tenido que

CUADRO VII

ULTRAFILTRACION AISLADA EN ENFERMOS EN HEMODIALISIS PERIODICAS

Indicaciones:

- Retención hidrosalina: Trásgresión dietética o inadecuada ultrafil

- Hipertensión no controlada.

- Intolerancia a la ultrafiltración en hemodiálisis:

Tendencia hipotensiva

Pericarditis'

Ascitis

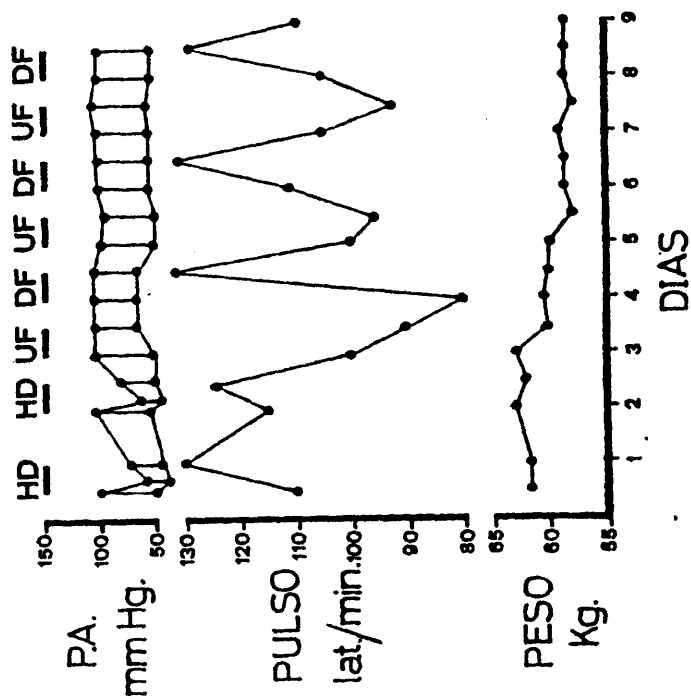
realizarse nada más en una o dos ocasiones (casos 10, 12, 15, 17, 18, 21 y 25), como consecuencia de una retención= hidrosalina aparecida eventualmente bien por transgresio= nes dietéticas, bien por mala ultrafiltración en sus hemo= diálisis (Cuadro VIII). La realización de estas sesiones= ha conseguido normalizar el peso seco de los pacientes y= volver a su situación habitual.

El caso número 11 presentó una pericarditis durante el - programa de hemodiálisis con intenso derrame pericárdico, comprobado mediante ecocardiograma y en situación de pre= tamponamiento, por lo cual durante las hemodiálisis no to= lera que se haga ultrafiltración, puesto que hace hipoten= siones importantes que requieren la perfusión de suero sa= lino, con lo que es imposible realizar un balance negati= vo. Durante dos semanas se realizan 6 sesiones de ultra - filtración aislada, que se alternan con las sesiones de - hemodiálisis, en las cuales se procura no ultrafiltrar na= da. De esta forma el paciente tolera perfectamente la pér= dida de peso durante las ultrafiltraciones, sin hipoten= sión y se puede hacer un balance hidrosalino negativo re= duciéndose el derrame pericárdico, comprobado mediante - ecocardiograma y radiología. En la figura 22 representa= mos la evolución del peso y las sesiones de ultrafiltra= ción realizadas en este paciente.

CUADRO VIII

ULTRAFILTRACION AISLADA EN ENFERMOS EN HEMODIALISIS PERIODICAS

<u>Caso</u>	<u>N.º sesiones</u>	<u>Indicación</u>
10	1	Trasgresión dietética
11	6	Pericarditis
12	2	Retención hidrosalina eventual
13	4	Hipertensión no controlada
14	2	No tolerancia ultrafiltración - en hemodiálisis
15	2	Retención hidrosalina eventual
16	5	Ascitis por hepatopatía crónica
17	2	Retención hidrosalina eventual
18	1	Insuficiencia ventricular izda.
19	1	Mala tolerancia ultrafiltración en hemodiálisis
20	9	Hipertensión no controlada
21	1	Retención hidrosalina eventual
22	18	No tolerancia ultrafiltración - en hemodiálisis
23	22	No tolerancia ultrafiltración - en hemodiálisis
24	2	Ascitis. Hepatopatía crónica
25	1	Retención hidrosalina eventual



F I G U R A 2 2

Caso 11 (J.A.D.B.). Pericarditis. Durante los hemodiálisis (HD) tiene hipotensiones, por lo que no pierde peso. Con ultrafiltración (UF) alternada con difusión (DF), se consigue descender el peso y la presión arterial se mantiene constante. Nótese el efecto bradicardizante de UF y taquicardizante de DF y HD.

Los casos 16 y 24 son portadores de una hepatitis crónica persistente, aparecida en el caso 16 a continuación de una hepatitis aguda con AgHBs positivo y posteriormente negativizado, y en el caso 24 sin ningún antecedente agudo previo y siempre con AgHBs negativo. Ambas enfermas presentan ascitis, que en ocasiones aumenta progresivamente y no se puede controlar mediante la ultrafiltración en hemodifiltración por la frecuencia con que hacen hipotensiones cuando se intenta hacer un balance negativo. Por ello, en el caso número 16 se realizan 5 sesiones de ultrafiltración en un período de 16 meses, es decir, aproximadamente una sesión cada 3 meses, consiguiendo durante ellas una reducción del perímetro abdominal y una mejoría importante de los síntomas.

En el caso número 24 sólo han sido necesarias 2 sesiones durante 1 año.

Los casos 13 y 20 han sido sometidos a ultrafiltraciones repetidas como consecuencia de una hipertensión no controlada y en relación con ganancia de peso. Se trata de 2 pacientes con escasa o nula diuresis residual y que difícilmente llevan a cabo una dieta hiposódica. Por ello, es frecuente en ambos una ganancia de peso entre diálisis de 3 ó más kilos, que difícilmente se consigue equilibrar

con las ultrafiltraciones durante hemodiálisis. En ellos= se ha efectuado una sesión de ultrafiltración cuando la - ganancia de peso era excesiva y su repetición eventual ha conseguido mantener un peso seco aceptable. En el caso nú= mero 20, durante más de seis meses, la ultrafiltración se realiza de una manera regular y periódica (cada 15-20 - días), pudiendo mantener controlado su peso seco y su hi= pertensión arterial. Por tanto, en este paciente hemos - instaurado un programa de ultrafiltraciones periódicas si= multáneo al programa de hemodiálisis periódicas. En la fi= gura 23 observamos la disminución de la silueta cardíaca= después de haber controlado su hipertensión arterial. En= la figura 24 representamos la evolución de este paciente= en lo que se refiere a su peso y su presión arterial.

En los casos 14, 19, 22 y 23 las ultrafiltraciones aisla= das se han realizado por una mala tolerancia a la ultra - filtración en hemodiálisis en pacientes no afectados de pe= ricarditis, ascitis ni otra complicación. En efecto, de - terminado tipo de enfermos, especialmente algunos que man= tienen una diuresis residual aceptable, no toleran o tole= ran muy mal la ultrafiltración durante la hemodiálisis. - Presentan hipotensiones importantes cuando se intenta ul= trafiltrar y requieren la perfusión de suero salino, sien= do el resultado un balance positivo de líquidos. Estos pa=



A



B

F I G U R A 2 3

Caso 20 (P.C.G.) Radiografía PA de torax antes de iniciar ultrafiltraciones periódicas (A) y después (B). Nótese la reducción de la silueta cardíaca.

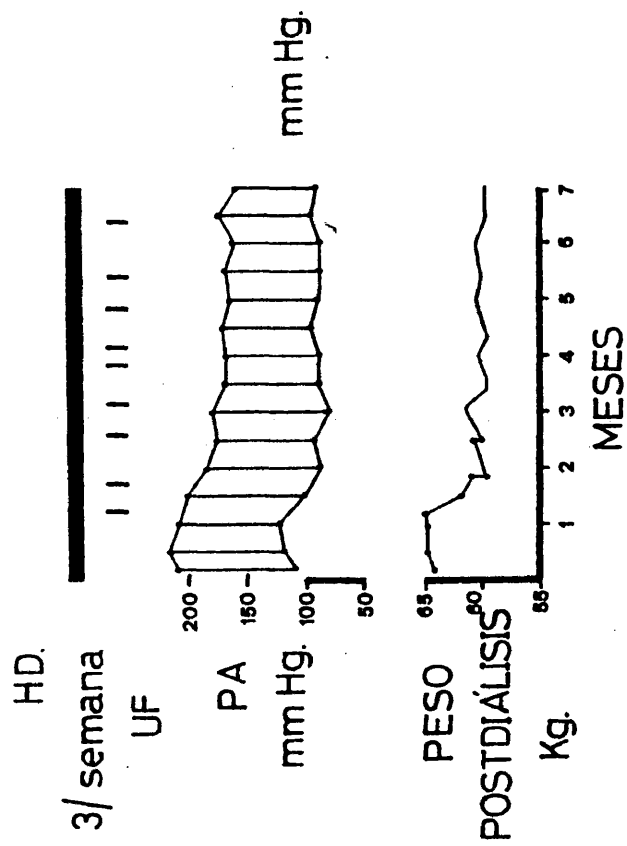
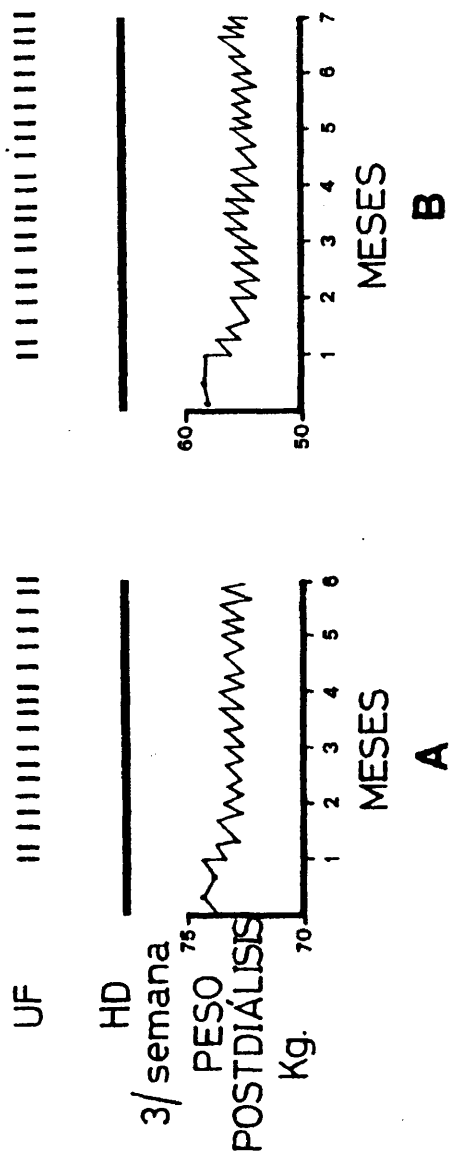


FIGURA 24

Caso 20 (P.C.G.). Programa de Hemodíalisis periódicas (3 en semana), simultáneo con ultrafiltraciones periódicas (UF). Evolución presión arterial y peso a lo largo de 7 meses.

cientes, sin embargo, toleran perfectamente la ultrafiltración aislada sin hemodiálisis con una incidencia de síntomas mucho más baja. Tanto es así que en los casos 22 y 23 hemos instaurado un programa de ultrafiltraciones periódicas. Ambos pacientes llevan más de 4 meses, realizándose 3 sesiones de hemodiálisis a la semana, durante las cuales no se ultrafiltra prácticamente nada y una vez en semana se efectúa una sesión de ultrafiltración aislada en la que se extrae el líquido necesario según la ganancia de peso en la semana precedente. En la figura 25 representamos la evolución de estos pacientes a lo largo de 6 y 7 meses, respectivamente.

En el cuadro IX recogemos la incidencia de síntomas durante la ultrafiltración en hemodiálisis y durante la ultrafiltración aislada en ambos casos. Puede verse la intensa frecuencia de sensación de mareo y accidentes hipotensivos, así como de náuseas y calambres musculares durante la hemodiálisis y, como durante la ultrafiltración aislada solamente presentan mareo en un 20% de las sesiones, no habiéndose objetivado accidente hipotensivos ni náuseas y una baja incidencia de calambres.



F I G U R A 2 5

Casos 22 (A) y 23 (B). Programa de hemodialis peridicas simultaneo con ultrafiltraciones peridicas. Evolucion del peso a lo largo de 6 y 7 meses.

C U A D R O I X

Casos 22 y 23 (40 sesiones)

Incidencia de síntomas durante la ultrafiltración aislada (UF) y durante hemodiálisis (HD)

	<u>UF</u>	<u>HD</u>
Hipotensión	20%	93%
Accidente hipotensivo .	0	60%
Calambres musculares .	11%	33%
Náuseas y vómitos . .	0	60%

4.4.3. Variaciones de la presión arterial y la frecuencia del -
pulso durante la ultrafiltración aislada

Reiteradamente hemos señalado cómo durante la ultrafiltración aislada el enfermo tolera sin descenso de la tensión importante la extracción de grandes volúmenes de líquidos, y cómo enfermos que no toleran la ultrafiltración durante hemodiálisis muestran una magnífica aceptación de la ultrafiltración aislada.

Pues bien, en las 102 sesiones de ultrafiltración aislada que hemos efectuado solamente en 16 ha habido un descenso de la tensión arterial sistólica superior a 20 mmHg, debiendo destacar que 8 de estos descensos tensionales han sucedido en 2 enfermas muy lábiles (casos 16 y 22) que presentaban accidentes hipotensivos durante las hemodilisis convencionales.

Al objeto de poder sacar conclusiones de nuestra casuística hemos calculado la presión arterial media (diastólica más $1/3$ de la presión diferencial) al comienzo y al final de la sesión de ultrafiltración, y hemos calculado la media aritmética y la desviación standard de las presiones arteriales medias, previas y posteriores a la sesión en los 102 casos.

En la figura 26 representamos gráficamente dichas cifras. La media aritmética de la presión arterial media previa a la ultrafiltración era $108,16 \pm 28,27$ mmHg ($\bar{x} \pm$ desviación standard). Al final de la sesión de ultrafiltración la media de dichas presiones era $107,22 \pm 28,24$ mmHg. Por tanto, no ha habido variación significativa de la presión arterial media y debemos destacar que incluso en 25 sesiones se asistió a un aumento de dicha presión arterial media.

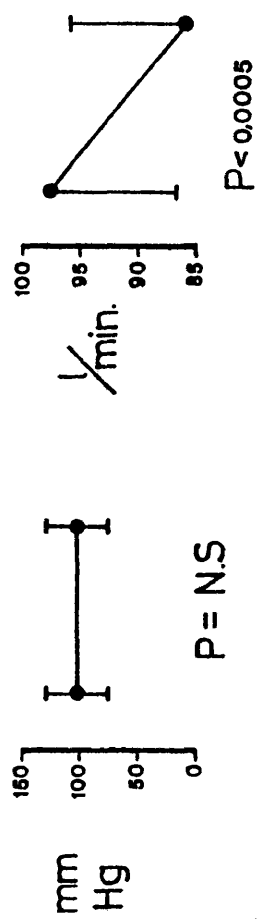
Por lo que respecta a las variaciones en la frecuencia del pulso, los datos nos parecen aún más destacables.

En efecto, en 90 de las 102 sesiones se pudo objetivar un descenso de la frecuencia del pulso. Ya hemos señalado cómo en aquellos enfermos en los que se ultrafiltraron más de 8 y 11 litros respectivamente la frecuencia del pulso no aumentó como pudiera esperarse ante una hipovolemia provocada por este procedimiento. No sólo no existe taquicardia sino que la frecuencia del pulso disminuye.

Cuando analizamos la media de la frecuencia del pulso antes de la ultrafiltración y después de la ultrafiltración en las 102 sesiones, nos encontramos con que la frecuencia media al comienzo de la sesión fue 98 latidos por mi-

PRESION ARTERIAL MEDIA

PULSO



PREVIA POSTERIOR

PREVIO POSTERIOR

F I G U R A 2 6

Ultrafiltración aislada. 102 sesiones.

Variaciones en la presión arterial media y la frecuencia del pulso antes y después de la ultrafiltración.

nuto $\pm 14,6$, mientras que al final de las sesiones de ultrafiltración la media de las frecuencias fue $86,6$ l.p.m. $\pm 10,6$ ($p < 0,0005$) (figura 26).

Ha habido, por tanto, un descenso global de $5,4$ l.p.m. a lo largo de la sesión de ultrafiltración.

Insistimos en la importancia de este dato, puesto que siempre durante la ultrafiltración incluso aunque exista un descenso tensional, este no se acompaña en taquicardia sino que la frecuencia cardíaca tiende a disminuir.

4.4.4. Efectos secundarios

Hemos destacado a lo largo de la exposición anterior la buena tolerancia a las sesiones de ultrafiltración y la menor incidencia de síntomas respecto a las ultrafiltraciones en hemodiálisis.

El efecto secundario más importante ha sido sensación de frialdad, especialmente cuando la ultrafiltración se ha prolongado más allá de dos horas o cuando el flujo sanguíneo era muy alto.

Este efecto secundario claramente debe relacionarse con -
el enfriamiento de la sangre en el circuito extracorpóreo.
Hay que tener en cuenta que durante la hemodiálisis la -
sangre se está poniendo en contacto en el dializador, -
con el líquido de diálisis que está previamente calentado
a 37°. Durante la ultrafiltración al realizarse la técni-
ca en seco y no existir líquido de diálisis, el circuito-
extracorpóreo es una vía de enfriamiento de la sangre del
paciente.

Este síntoma en general ha sido muy bien tolerado por los
enfermos y simplemente nos hemos limitado a arroparles du-
rante la sesión y en algún caso a sumergir el sistema de
retorno de la sangre en un recipiente con agua caliente -
para calentar la sangre antes de su entrada en el cuerpo.

Aparte de este síntoma, en 18 de las 102 sesiones hemos -
podido recoger otra sintomatología que ha consistido en -
calambres en 18 ocasiones (5 en un mismo enfermo), vómi-
tos en 6 y descenso tensional, aunque no accidente hipo-
tensivo, en 18 ocasiones.

Es de destacar que estos síntomas han aparecido en aque-
llos enfermos que los presentaban de manera más intensa e
importante durante las hemodiálisis.

CUADRO X

Ultrafiltración aislada

Efectos secundarios en 102 sesiones

Calambres musculares	18
Vómitos	6
Hipotensión	18
Accidente hipotensivo	0

Sensación de frialdad en prácticamente todas las sesiones.

Ante un descenso de la presión arterial o la aparición de calambres musculares, hemos preferido no perfundir suero salino, con lo que disminuiríamos la cantidad neta ultrafiltrada, sino que nos hemos limitado a descender la presión en el sistema sanguíneo o el flujo sanguíneo, con lo cual disminuíamos la ultrafiltración en ese momento. En algún caso en el que los síntomas presentaban más intensidad hemos pinchado la salida del líquido ultrafiltrado, con lo que al igualarse las presiones en el interior del dializador entre la sangre y el ultrafiltrado cesaba la ultrafiltración. Cualquiera de estas pautas terapéuticas durante unos minutos han sido suficientes para aliviar los síntomas y poder continuar la sesión de ultrafiltración cuando así se consideraba necesario (cuadro X).

4.4.5. Variaciones analíticas de la sangre durante la ultrafiltración aislada

En el cuadro XI representamos las variaciones en la composición de la sangre antes y después de la sesión de ultrafiltración. Es de destacar cómo el hematocrito y la concentración de proteínas plasmáticas se elevan de una manera significativa, aproximadamente en un 10% respecto a las cifras de comienzo. Es lógico encontrar esta variación, habida cuenta de que el ultrafiltrado procede del

CUADRO XI

ULTRAFILTRACION

VARIACIONES ANALITICAS SANGRE

	Antes	Después	N	p
Hcto (%)	24,3 (\pm 3)	27,2 (\pm 4)	29	p < 0.0025
Na (mEq/l)	136 (\pm 4,1)	135,6 (\pm 4,8)	23	NS
K "	4,63 (\pm 0,9)	4,62 (\pm 0,9)	23	NS
Cl "	95,8 (\pm 6)	94 (\pm 7)	23	NS
Cr (mg%)	10,2 (\pm 1,5)	10,5 (\pm 1,8)	23	NS
BUN "	71,5 (\pm 19)	70,6 (\pm 16)	43	NS
Osm (mOsm/l)	336 (\pm 31)	335,5 (\pm 26)	49	NS
Ca (mg%)	10,4 (\pm 0,8)	11,1 (\pm 1,83)	49	p < 0.01
Ca iónico (mEq/l)	1,74 (\pm 0,33)	1,71 (\pm 0,33)	12	NS
P (mg%)	5,5 (\pm 1)	5,4 (\pm 0,9)	37	NS
pH	7,3 (\pm 0,11)	7,3 (\pm 0,13)	72	NS
pCO ₂ (mmHg)	32,5 (\pm 36)	32,6 (\pm 4)	43	NS
CO ₃ (mEq/l)	18,2 (\pm 3,2)	18,7 (\pm 2,9)	43	NS
Proteínas (g%)	7,2 (\pm 0,6)	7,9 (\pm 0,3)	30	p < 0.0005

agua plasmática, sin que varíen los hematíes ni las proteínas de la sangre.

No hemos encontrado ninguna variación significativa en las cifras de sodio, potasio, cloro, creatinina, urea, os molaridad, fósforo, pH, pCO_2 ni bicarbonato plasmático. Sin embargo, es de destacar cómo el calcio total se eleva ligeramente pero de una manera estadísticamente significativa, desde una media de $10,4 \text{ mg\%} \pm 0,8$ hasta $11,1 \text{ mg\%} \pm 1,8$ ($p < 0,01$).

Esta elevación del calcio total sólo hemos podido relacionarla con la elevación de las proteínas plasmáticas.

En un intento de aclarar si existen otras razones para esta variación, hemos analizado en 12 sesiones las variaciones del calcio iónico medido mediante electrodo selectivo de calcio. No existen variaciones en el Ca iónico. Por tanto, la elevación del calcio total es consecutiva al aumento del calcio unido a proteínas.

Existe durante la ultrafiltración un transporte convectivo de solutos, como ya hemos explicado, y que puede dar lugar a una pérdida neta significativa de alguno de ellos. Solamente cuando la ultrafiltración es importante en can-

tividad, podría considerarse que la pérdida de urea y creatinina en cifras absolutas también lo fuera. Sin embargo, no se producen variaciones significativas en la concentración sanguínea, lo cual es lógico dado que la ultrafiltración es isotónica con el plasma.

Sin embargo, la pérdida de calcio ionizado puede dar lugar a un balance negativo de calcio cuando al paciente solamente se le realiza ultrafiltración y esto será más importante en aquellos enfermos sometidos a ultrafiltración periódica.

Incluso en los enfermos sometidos a programa de ultrafiltración periódica simultáneo a hemodiálisis periódicas - (casos 22 y 23), al cabo de 2 y 3 meses respectivamente - hemos asistido a un descenso del calcio total (de 8,9 a 7,9 mg% y de 8,9 a 7,6 m% respectivamente) y del calcio iónico (de 1,92 mEq/l a 1,77 mEq/l y de 1,94 a 1,68 mEq/l respectivamente).

La fosfatasa alcalina se elevó en ese tiempo (de 11 a 16 U.B. y de 4,5 a 6,3 U.B.) y la Parathormona medida por radioinmunoanálisis (carboxiterminal) se ha elevado de 19,5 a 34,2 mU/ml y de 22,8 a 32 mU/ml).

Es evidente que se ha provocado un balance negativo de calcio en las sesiones de ultrafiltración que se ha traducido por hipocalcemia, elevación de la parathormona y de la fosfatasa alcalina. En un caso radiológicamente se evidenció aumento de reabsorción subperióstica como indicio de la mayor actividad del hiperparatiroidismo secundario.

Estos hallazgos obligan a aumentar el calcio en el líquido de diálisis de estos pacientes y a tratarlos con 1- α -hidroxicolecalciferol al objeto de mejorar la absorción intestinal de calcio.

Nos parece muy importante este hecho y debe tenerse en cuenta, pues la pérdida en cada sesión de ultrafiltración de un término medio de 1,55 mEq/l, aunque pueda parecer insignificante es una vía para aumentar el balance negativo de calcio, ya precario en el insuficiente renal.

En enfermos sólo sometidos a ultrafiltración periódica (como el caso 9) la terapéutica a seguir es: suplementación oral de calcio, más 1- α hidroxicolecalciferol para aumentar su absorción intestinal, positivizar el balance cálcico y frenar la parathormona.

En el cuadro XII representamos la composición analítica



CUADRO X I I

VARIACIONES ANALITICAS DE LA SANGRE EN EL SISTEMA ARTERIAL Y VENOSO (AN -
TES Y DESPUES DEL DIALIZADOR)

	Arterial	Venoso	N	p
Hcto (%)	24,6 \pm 3,7	27,6 \pm 4,19	20	< 0.001
Calcio total (mg%)	10,5 \pm 0,8	10,7 \pm 0,76	37	NS
Fósforo (mg%)	5,53 \pm 0,97	5,54 \pm 0,94	37	NS
pH	7,35 \pm 0,04	7,35 \pm 0,04	23	NS
pCO ₂ (mmHg)	32,8 \pm 3,6	31,5 \pm 3,7	23	NS
CO ₃ H ⁻ (mEq/l)	17,9 \pm 2,94	17,28 \pm 2,4	23	NS

de la sangre antes de la ultrafiltración, es decir, en el sistema arterial y después de la ultrafiltración en el sistema venoso extraídas de manera simultánea. Hemos analizado el hematocrito, calcio, fósforo, pH, $p\text{CO}_2$ y bicarbonato. Podemos ver que la única variación significativa es la elevación del hematocrito y no existen variaciones del calcio, fósforo, pH, $p\text{CO}_2$ y bicarbonato.

4.4.6. Variaciones en la composición del ultrafiltrado al principio y al final de la ultrafiltración aislada

En el cuadro XIII representamos la composición del ultrafiltrado al comienzo y al final de la sesión. No existen variaciones significativas en las concentraciones de sodio, potasio, cloro, creatinina, urea, osmoralidad, calcio, fósforo, pH, $p\text{CO}_2$ y bicarbonato en el ultrafiltrado. La concentración de calcio iónico no varía en el ultrafiltrado a lo largo de la sesión, como no varía en la sangre del enfermo.

C U A D R O X I I I

COMPOSICION DEL ULTRAFILTRADO AL COMIENZO Y FINAL DE LA SESION DE ULTRA -
FILTRACION

	<u>Comienzo</u>	<u>Final</u>	<u>N</u>	<u>p</u>
Na (mEq/l)	136,2 \pm 3,87	136,8 \pm 3,88	15	NS
K "	4,35 \pm 1,04	4,46 \pm 1,05	15	NS
Cl "	102,4 \pm 7,35	102,13 \pm 7,59	15	NS
Cr (mg%)	8,96 \pm 2	9,19 \pm 2,02	15	NS
BUN "	69,9 \pm 19	69,13 \pm 15	15	NS
Osm (mOsm/l)	332,6 \pm 30	322,3 \pm 28	25	NS
Calcio iónico (mEq/l)	1,52 \pm 0,3	1,55 \pm 0,3	12	NS
Fósforo (mg%)	3,79 \pm 0,66	3,99 \pm 0,58	18	NS
pH	7,51 \pm 0,11	7,53 \pm 0,1	35	NS
pCO ₂ (mmHg)	23,68 \pm 4,48	22,2 \pm 4,69	19	NS
CO ₃ H (mEq/l)	19,95 \pm 3,13	19,73 \pm 3,29	19	NS

4.4.7. Ultrafiltración aislada realizada simultáneamente con ultrafiltración y reinfusión a la sangre del líquido ascítico

Tres enfermos de nuestra casuística que padecían una insuficiencia renal terminal y estaban en tratamiento con hemodiálisis presentaban una hepatopatía crónica y desarrollaron ascitis (casos números 16, 26 y 27).

El caso número 16 a los 5 meses de estar en programa de hemodiálisis queda embarazada. Durante la gestación fue necesario transfundir 34 unidades de sangre (9 litros y medio) en un intento de mantener el hematocrito lo más elevado posible. A partir del cuarto mes se realiza hemodiálisis diaria y en el séptimo mes se comprueba por ecografía la muerte del feto, dando a luz espontáneamente dos días más tarde.

Un mes después presenta elevación de las transaminasas y colemia con antígeno HBS positivo. Este cuadro de hepatitis aguda se acompaña de pericarditis, derrame pleural bilateral y ascitis. Al cabo de 2 meses las transaminasas y la colemia se habían normalizado, desapareció la pericarditis y el derrame pleural, pero persistió el líquido ascítico. La ascitis no se controla bien mediante ultrafil-

tración en hemodiálisis y aumentó en el mes siguiente de manera considerable.

El caso número 26 a los tres meses de estar en programa de hemodiálisis presenta un cuadro de hepatitis aguda con elevación de las transaminasas, colemia y antígeno HBS positivo. La clínica y analítica van empeorando progresivamente, desarrollando ascitis importante que no disminuye mediante la ultrafiltración en hemodiálisis con hipotensiones importantes que requieren infusión de suero salino y el efecto es un balance positivo de líquidos contrario al deseado.

Con laparoscopia se encuentra un hígado de aspecto cirrótico.

El caso número 27 a los 14 meses de estar en programa de hemodiálisis y sin antecedentes de hepatitis aguda previa presenta elevación de las transaminasas y colemia, con una BSP alterada. Antígeno HBS negativo. Hígado aumentado de tamaño. Una biopsia hepática realizada 3 meses más tarde demuestra la existencia de una hepatitis crónica persistente. La ascitis va aumentando progresivamente, no pudiendo controlarse mediante la ultrafiltración en hemodiálisis.

En estos 3 casos, ante la importancia de la ascitis y de difícil tratamiento, ideamos la metodología ya descrita - (figuras 10 y 27).

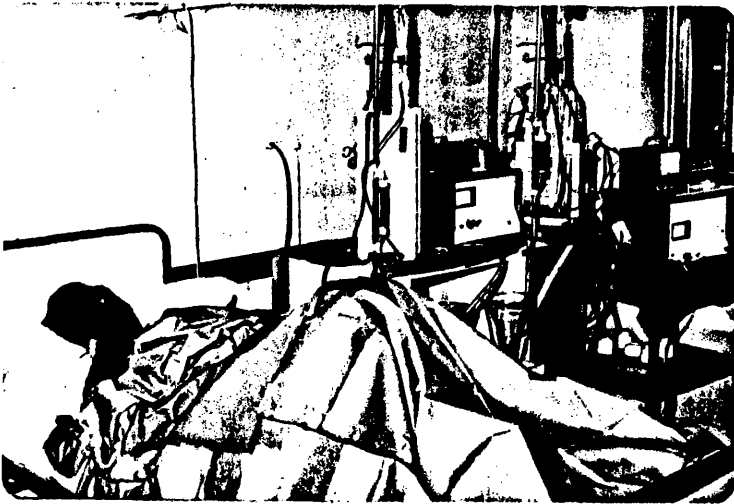
Se han realizado un total de 16 sesiones con esta técnica (2 en el caso 16, 2 en el caso 26 y 12 en el caso 27).

En todas las sesiones se consiguió extraer completamente todo el líquido ascítico a lo largo de las 3-4 horas que duró cada una.

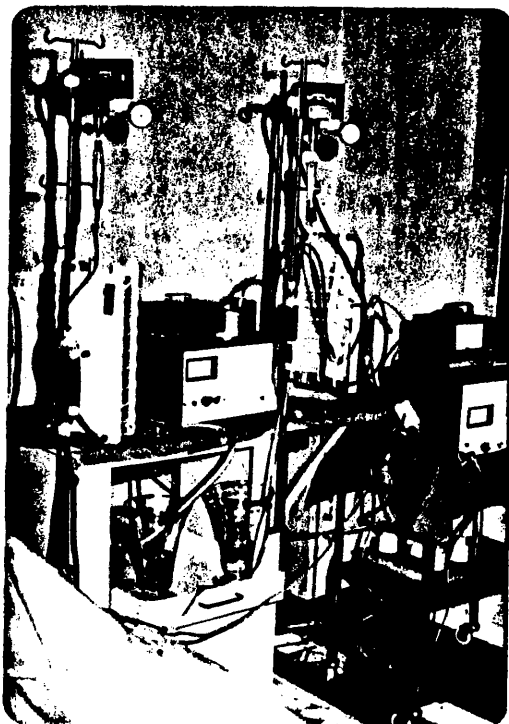
La cantidad de líquido ascítico ultrafiltrado ha oscilado entre 2.140 ml y 5.100 ml. y la ultrafiltración sanguínea entre 3.400 ml y 5.100 ml.

Es de destacar la buena tolerancia de la técnica, no habiendo variaciones en la presión arterial ni en la frecuencia del pulso, así como en la presión venosa en las ocasiones en que la determinamos.

El perímetro abdominal disminuyó en cada sesión entre 13 y 18 cm, habiendo desaparecido por completo el líquido ascítico. Se decidió terminar cada sesión cuando no era posible extraer más líquido ascítico a través del catéter peritoneal.



A



B

F I G U R A 2 7

Ultrafiltración sanguínea simultánea con ultrafiltración del líquido ascítico y su reinfusión a la sangre.

A. Aspecto general.

B. Ultrafiltración de la sangre (a la izquierda) y del líquido ascítico (a la derecha).

Las proteínas de la sangre se elevaron del comienzo al final de la ultrafiltración de manera significativa. De $6,18 \pm 0,53$ a $7,85 \pm 0,59\%$ ($p < 0,0005$). La pérdida total de peso en cada sesión fue entre 6,5 y 9,8 kilogramos, con una perfecta tolerancia (ultrafiltrado de la sangre más ultrafiltrado del líquido ascítico) (cuadro XIV).

En una ocasión medimos volumen plasmático antes y después de la sesión, sin que hubiera variado significativamente.

Con esta técnica hemos dado lugar a una normalización de la distribución de líquidos en el enfermo cirrótico. En efecto, la ultrafiltración sanguínea que estamos efectuando provoca una elevación de la presión oncótica de la sangre, lo que facilitará la reabsorción de líquido ascítico. Por otra parte extraemos el líquido ascítico por completo y una vez ultrafiltrado (para disminuir su volumen y aumentar su concentración proteica) lo vamos reinfundiendo a la sangre. Ello da lugar a un mayor aumento de la presión oncótica, facilitando la normalización de la distribución en los distintos espacios.

En el caso número 16 se realizaron 2 sesiones. Después de la primera la ascitis tardó en reproducirse 5 meses, al cabo de los cuales se realizó una segunda sesión. El efecto

C U A D R O X I V

ULTRAFILTRACION SANGUINEA, CON ULTRAFILTRACION DEL LIQUIDO ASCITICO Y SU
REINFUSION A LA SANGRE

- Proteínas plasmáticas antes	6,18 \pm 0,53	p < 0.0005
" " después	7,85 \pm 0,5	
- Proteínas líquido ascítico		
antes de ultrafiltrado	23,4 \pm 5,2	p < 0.005
después de ultrafiltrado	36,2 \pm 6,8	
- Disminución peso (ultrafiltrado de sangre + ultrafiltrado de líquido ascítico)	6,5 - 9,8 Kg.	
- Disminución perímetro abdominal (por sesión)	13 - 18 cm.	
- Ultrafiltración sangre	3.400-5.100 ml (4.325 \pm 718)	
- Ultrafiltración líquido ascítico	2.140-5.100 ml (3.752 \pm 1.220)	

to de ésta se ha mantenido durante 18 meses más. Durante este tiempo la enferma ha sido sometida a 5 sesiones de - ultrafiltración aislada (sin extracción de líquido ascítico), terapéutica con la cual la enferma está estabilizada.

El caso número 26 fue sometido a dos sesiones con un mes de intervalo y 15 días después de la segunda, cuando la - ascitis sólo se había reproducido en escasa cantidad, el - paciente presentó una bronconeumonía a consecuencia de la cual falleció.

El caso número 27, diagnosticado mediante biopsis de hepatitis crónica persistente, recibió 12 sesiones de ultrafiltración sanguínea simultáneas con ultrafiltración y reinfusión del líquido ascítico, a lo largo de 15 meses. La periodicidad de las sesiones (aproximadamente cada mes o mes y medio) sirvió para que simultáneamente con su programa de hemodiálisis habitual el enfermo pudiera mantenerse en una condición clínica aceptable hasta que al cabo de 15 meses falleció en coma hepático.

Como efectos secundarios hemos recogido en estas 16 sesiones los siguientes: Sensación de frialdad ha sido habitual, habida cuenta de que en estos casos se estaba provo

cando un enfriamiento tanto de la sangre como del líquido ascítico que se reinfundió, por lo que en todos ellos recalentamos el sistema de retorno de la sangre, sumergiéndolo en un recipiente con agua caliente.

En 10 sesiones la gran cantidad de fibrina que se acumulaba en la cámara atrapaburbujas del circuito del líquido ascítico, obligó a cambiarla repetidas veces o a poner más de una cámara. Este problema se subsanó en gran parte haciendo una heparinización continua del circuito del líquido ascítico mediante una bomba de perfusión y en una cantidad de 5 mg por hora, inyectadas a la salida del líquido ascítico de la cavidad peritoneal.

Todos los pacientes al final de las sesiones, cuando prácticamente se había vaciado todo el líquido ascítico, presentaron dolor abdominal que desapareció al extraer el catéter.

4.5. ULTRAFILTRACION-HEMODIALISIS SECUENCIALES (ULTRAFILTRACION-DIFUSION)

En 23 pacientes, todos ellos en tratamiento con hemodiálisis peritoneal, se han realizado 195 sesiones de ultrafiltración-hemo-

diálisis secuenciales. Es decir, se ha realizado ultrafiltración durante el tiempo necesario para extraer el líquido deseado en cada enfermo y a continuación 3 horas de difusión (hemodiálisis sin ultrafiltración), según la metodología descrita.

Cinco de los pacientes (casos 25, 27, 28, 29 y 30) han estado sometidos a esta terapéutica durante un tiempo que osciló entre 8 y 18 semanas, con una pauta similar a la de hemodiálisis, es decir, 3 sesiones de ultrafiltración-difusión semanales, al objeto de comprobar el efecto a largo plazo.

Los 18 enfermos restantes (casos 2, 11, 14, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 42, 44, 47, 49, 50 y 51) han sido tratados con un número variable de sesiones -entre 1 y 9 por paciente- para observar la tolerancia y los resultados en un número amplio de enfermos.

Las indicaciones para realizar ultrafiltración-hemodiálisis secuencial han sido prácticamente las mismas que expresábamos en el cuadro VII para la ultrafiltración aislada en enfermos en hemodiálisis periódicas.

Analizaremos a continuación los resultados en primer lugar de los pacientes que han estado sometidos a esta terapéutica durante más de 2 meses y a continuación del resto de los enfermos.

Caso número 27 J.P.E.G. Este paciente es el que por presentar - una hepatitis crónica persistente ha sido tratado también con 12 sesiones de ultrafiltración simultáneas con ultrafiltración y - reinfusión del líquido ascítico. Debido al mal control del balance hidrosalino por la dificultad de obtener ultrafiltraciones durante hemodiálisis, el enfermo normalmente estaba en sobrepeso y con tensión arterial elevada. Por esta razón durante un período de más de 4 meses fue sometido a un total de 52 sesiones de ultrafiltración-hemodiálisis secuenciales.

Las ultrafiltraciones que se realizaron oscilaron entre 1.800 y 4.290 ml (\bar{x} 3.123 \pm 629 ml).

El tiempo que duró la ultrafiltración fue entre 1 y 3 horas - (\bar{x} = 1 hora 43 min. \pm 26 min.). La ultrafiltración media fue, - por tanto, de 30,3 ml/min.

Presión arterial.- Durante las sesiones de ultrafiltración hubo un descenso de la tensión arterial sistólica superior a 20 mm Hg en 9 de las 52 realizadas, aunque solamente en 3 ocasiones la hipotensión fue sistémica, requiriendo el cese momentáneo de la ultrafiltración.

La presión arterial media antes de la ultrafiltración era 104,3 \pm 11 mmHg y la presión arterial media posterior a la ultrafiltra

ción de $101,5 \pm 1,4$ mmHg (pNS). Hubo, pues, un ligero descenso - de la presión arterial media no significativa estadísticamente.

Al final de la difusión, la presión arterial media era de $100,7 \pm 11,3$ mmHg, variación tampoco significativa estadísticamente.

Frecuencia del pulso.- En 27 de las 52 sesiones la frecuencia - del pulso disminuyó a lo largo de la sesión de ultrafiltración,= permaneció igual en 18 y se elevó discretamente en 7 ocasiones.

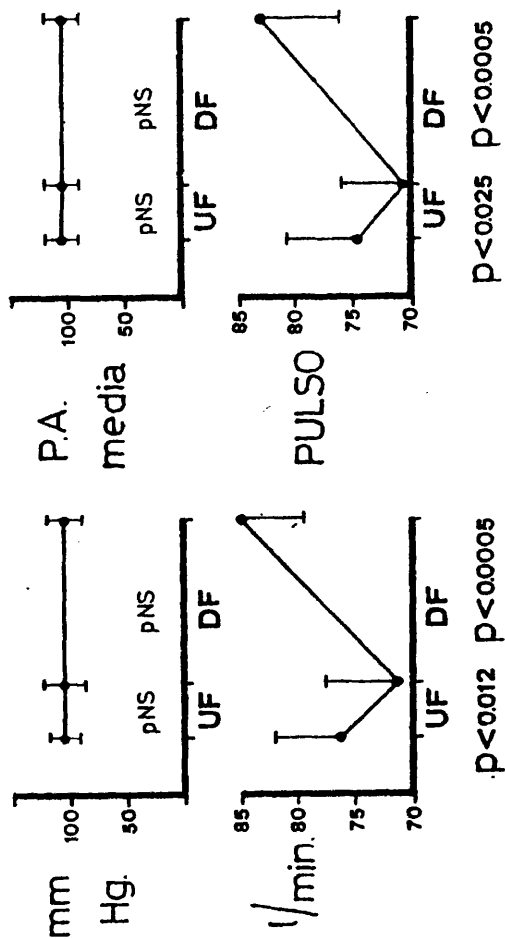
En términos medios, el pulso al comienzo de la ultrafiltración - era 76 l.p.m. $\pm 7,1$. Y al terminar la ultrafiltración 72,6 l.p.m. $\pm 7,7$ ($p < 0,0125$).

Es decir, ha habido un descenso significativo de la frecuencia - del pulso entre el comienzo y el final de la ultrafiltración.

A lo largo de la sesión de difusión, es decir, a continuación de la ultrafiltración, destaca cómo de forma constante en las 52 se siones realizadas se elevó la frecuencia de pulso de 72,6 l.p.m. $\pm 7,7$ a 85,6 l.p.m. $\pm 8,4$ ($p < 0,0005$).

Hay, pues, un aumento considerable y significativo del pulso du- rante la difusión (figura 28).

CASO 27. 52 sesiones CASO 25. 35 sesiones
 UF: 1800 - 4290 ml. UF: 1400 - 3915 ml.
 $\bar{x} = 3123 \pm 629$ ml. $\bar{x} = 2595 \pm 533$ ml.



F I G U R A 2 8

Ultrafiltración-Difusión (Ultrafiltración-difusión secuencial). Casos 27 y 25. Cantidades ultrafiltradas. Variaciones en presión arterial media y pulso.

Caso 25 S.P.S.- Este paciente ha estado sometido a ultrafiltración-hemodiálisis secuenciales durante 3 meses. La indicación de comenzar esta terapéutica fue una hipertensión mal controlada. Es de destacar que a partir de la quinta sesión se consigue un buen control tensional al coincidir con el correcto balance hídrico.

Se han efectuado 35 sesiones y la ultrafiltración obtenida ha oscilado entre 1.400 y 3.915 ml con una media de $\bar{x} = 2595 \pm 533$ ml.

El tiempo de ultrafiltración ha oscilado entre una y tres horas con una media de 1 hora 31 minutos \pm 29 minutos. Por tanto, la ultrafiltración media conseguida ha sido 28,5 ml/min.

Presión arterial.- La presión arterial media antes de la ultrafiltración era $108,6 \pm 12,2$ mmHg. Al final de la ultrafiltración $103,8 \pm 12,2$ mmHg. Ha habido un ligero descenso de la presión arterial media no significativo estadísticamente (figura 28).

Durante la difusión la presión arterial se elevó discretamente, siendo la media de $107,4 \pm 13$ mmHg (p NS).

Frecuencia del pulso.- La frecuencia del pulso descendió claramente en 23 de las 35 sesiones realizadas, se mantuvo igual en 9 y se elevó discretamente en 3.

La media de la frecuencia del pulso antes de la ultrafiltración fue 74,7 l.p.m. \pm 7,5. Al final de la ultrafiltración 70,5 l.p.m. \pm 7,7 ($p < 0,025$). Ha habido, por tanto, un descenso significativo de la frecuencia del pulso durante la ultrafiltración.

Al final de la difusión sucede lo mismo que en el caso anterior, hay una marcada elevación de la frecuencia, siendo la media al final de la difusión de 82,8 l.p.m. \pm 9,3 ($p < 0,0005$).

Caso 28 C.C.A..— Esta es una enferma con una marcada tendencia hipotensiva que no toleraba ultrafiltración alguna durante la hemodiálisis convencional y presentaba de manera constante hipotensión, calambres, náuseas y vómitos durante las hemodiálisis.

Ha sido sometida a 26 sesiones de ultrafiltración hemodiálisis secuencial, durante 2 meses.

La ultrafiltración ha oscilado entre 800 y 2.515 ml, con una media de 1.825 \pm 393 ml. El tiempo de la duración de la ultrafiltración ha oscilado entre 1 y 2 h. 30 min., con una media de 1 h. 19 min. \pm 21 min. La ultrafiltración media fue 23,9 ml/min.

Presión arterial.— Antes de las ultrafiltraciones, la presión arterial media fue de 93,2 \pm 9,1 mmHg y al finalizar la ultrafiltración 87,2 \pm 15,4 mmHg (figura 29). Ha habido un ligero descen-

CASO 28. 26 sesiones

UF: 800 - 2515 ml.

$\bar{x} = 1825 \pm 393$ ml.

CASO 29. 23 sesiones

UF: 1000 - 3900 ml.

$\bar{x} = 2535 \pm 746$ ml.

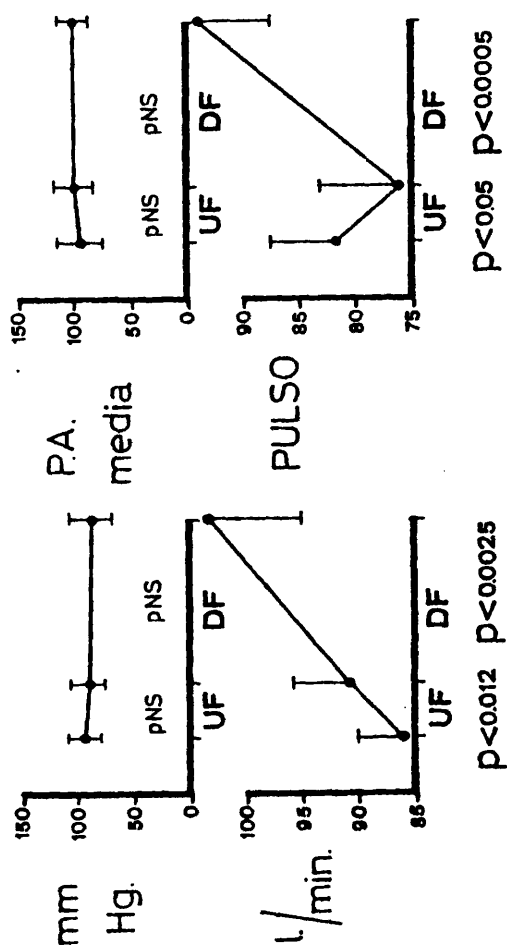


FIGURA 29

Ultrafiltración-Difusión (Ultrafiltración-difusión secuencial). Casos 28 y 29. Cantidades ultrafiltradas. Variaciones en presión arterial media y pulso.

so de la presión arterial media que no es significativo estadísticamente.

Durante la difusión la presión arterial media desciende de nuevo, siendo al final de $85,6 \pm \text{mmHg}$, sin significación estadística - tampoco.

Frecuencia del pulso.- Este es el único caso en el que la frecuencia del pulso al final de ultrafiltración desciende de manera menos marcada, puesto que sólo se evidencia en 5 de las sesiones, permaneciendo igual en 7 y elevándose en 14, del total de 26 realizadas. La media de la frecuencia del pulso antes de la ultrafiltración fue $85,5 \pm 5,6$ l.p.m. y al final de la ultrafiltración $92,2 \pm 13$ l.p.m. ($p < 0,0125$). Es el único caso en el que no hemos evidenciado un efecto bradicardizante claro.

Durante la difusión se eleva de manera más marcada e intensa la frecuencia del pulso, de tal forma que al final de la misma es de $104,3 \pm 13,4$ l.p.m. ($p < 0,0025$).

Caso 29 C.S.A.- Esta enferma también ha estado 2 meses sometida a tratamiento con ultrafiltración-hemodiálisis secuencial. La razón fundamental para ello fue la existencia de una hipertensión no controlada con la medicación y claramente relacionada con ganancia de peso a lo largo de las sesiones de hemodiálisis por mala tolerancia a la ultrafiltración durante las mismas, presen -

tando de manera constante dolor precordial, calambres, náuseas y vómitos.

Se han realizado 23 sesiones de ultrafiltración hemodiálisis secuencial, consiguiendo al cabo de la 3ª sesión un descenso en el peso con normalización de la tensión arterial.

La ultrafiltración osciló entre 1.000 y 3.900 ml ($\bar{x} = 2.535 \pm 746$ ml). El tiempo de ultrafiltración fue entre una y tres horas con una media de 1 h. 26 min. ± 24 min. La ultrafiltración media conseguida fue 29,4 ml/min.

Presión arterial.— La presión arterial media previa a la ultrafiltración fue $99,9 \pm 17,1$ mmHg y al finalizar la ultrafiltración $100,4 \pm 15,4$ mmHg. No ha habido variación significativa de la misma.

Al final de la sesión de difusión fue de $99,7 \pm 11,9$ mmHg.

Frecuencia del pulso.— La frecuencia del pulso disminuyó claramente en 17 sesiones, se mantuvo igual en 5 y solamente en una ocasión se elevó ligeramente. En términos medios, la frecuencia del pulso antes de la ultrafiltración fue $82,2 \pm 9,8$ l.p.m. y al final de la ultrafiltración $77 \pm 7,3$ l.p.m. ($p < 0,05$).

Al final de la difusión la frecuencia del pulso aumentó a $95,2 \pm 9$ l.p.m., elevación muy significativa ($p < 0,0005$) (figura 29).

Caso número 30 J.R.N.C..- Este enfermo también ha estado sometido a 20 sesiones de ultrafiltración-hemodiálisis secuencial durante dos meses. La razón para ello fue la dificultad para conseguir un buen control hidrosalino durante la hemodiálisis convencional en un paciente que pesa más de 100 kilos y gana entre diálisis de 3 a 4 kilos con la consiguiente dificultad para perderlos durante las sesiones de hemodiálisis convencional. En este tiempo se consiguió un perfecto control hidrosalino y normalización de la presión arterial.

La ultrafiltración realizada osciló entre 1.570 y 4.715 ml, con una media de 3.367 ± 738 ml. El tiempo de duración de las ultrafiltraciones fue entre 1 y 4 horas con una media de 2 h. 19 min. ± 33 min. La ultrafiltración media $24,2$ ml/min.

Presión arterial..- Durante la ultrafiltración no hubo variaciones significativas de la presión arterial. La media de la presión arterial media previa fue $90,9 \pm 10,9$ mmHg y al final de la ultrafiltración $87,6 \pm 9,3$ mmHg (p NS) (figura 30).

Al final de la difusión la presión arterial media fue de $96,4 \pm 8,6$ mmHg, discreta elevación a lo largo de la difusión ($p < 0,0025$).

CASO 30. 20 sesiones

UF = 1570 - 4715 ml.

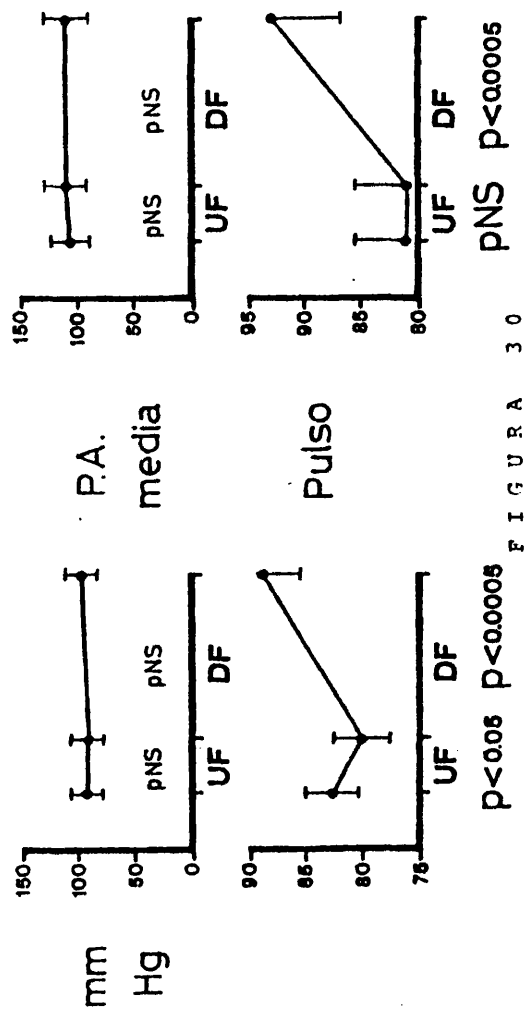
$\bar{x} = 3367 \pm 738$ ml.

CASOS VARIOS. 18 enfermos

39 sesiones

UF = 750 - 3900 ml.

$\bar{x} = 1927 \pm 692$ ml.



Ultrafiltración-Diálisis (Ultrafiltration-Dialysis sequential). Case 30 and various. Quantities ultrafiltered. Variations in arterial pressure and pulse.

Frecuencia del pulso. - La frecuencia del pulso disminuyó claramente en 7 sesiones, se mantuvo igual en 10 y se elevó en 3. La media de la frecuencia de pulso antes de la ultrafiltración fue de $82,6 \pm 3,6$ l.p.m. y al terminar la ultrafiltración de $80,7 \pm 3,8$ l.p.m. Hubo, pues, un ligero descenso de la frecuencia del pulso ($p < 0,05$).

Al final de la difusión la frecuencia se elevó hasta $88,5 \pm 5,6$ l.p.m. De nuevo existe un incremento significativo de la frecuencia del pulso ($p < 0,0005$) (figura 30).

Casos Varios. - En los restantes 18 casos se han realizado un total de 39 sesiones, al objeto de comprobar la tolerancia general de esta técnica por un amplio grupo de pacientes.

El caso número 31 (J.E.G.) recibió 9 sesiones que sirvieron para controlar una hipertensión claramente dependiente de volumen.

Los restantes casos (casos 2, 11, 14, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 42, 44, 47, 49, 50 y 51), han recibido entre 1 y 3 sesiones de ultrafiltración-hemodiálisis secuencial cada uno.

La ultrafiltración conseguida en las 39 sesiones realizadas a estos pacientes osciló entre 750 y 3.900 ml, con una media de 1.927 ± 692 ml. El tiempo de la duración de la ultrafiltración -

fue entre 1 y 3 horas con una media de 1 hora 17 minutos. La ultrafiltración media conseguida fue de 27,6 ml/min.

Presión arterial.— La presión arterial media previa a la ultrafiltración fue $108,5 \pm 13,2$ mmHg. Al final de la ultrafiltración $110,1 \pm 16,3$ mmHg (p NS) (figura 30).

Al final de la difusión fue $110,8 \pm 15,6$ mmHg (p NS).

Frecuencia del pulso.— Al comienzo de las sesiones de ultrafiltración la frecuencia media fue $80,2 \pm 6,5$ l.p.m. y al final de la ultrafiltración $79,8 \pm 7,5$ l.p.m. No hubo en estos casos variación en la frecuencia del pulso durante la ultrafiltración. Sin embargo, al final de la difusión la frecuencia del pulso se elevó hasta $92,7 \pm 8,8$ l.p.m. ($p < 0,0005$).

4.5.1. Incidencia de síntomas

Ya hemos comentado la buena tolerancia de la ultrafiltración. Esto mismo se pudo comprobar en los pacientes sometidos a ultrafiltración-hemodiálisis secuencial.

Para obtener una valoración cuantitativa de esta tolerancia hemos recogido a lo largo de las 195 sesiones de ultrafiltración-hemodiálisis secuencial la incidencia de

síntomas en los 23 enfermos, durante la ultrafiltración y durante la difusión.

Para establecer unos parámetros comparativos con la hemodiálisis convencional hemos recogido también la incidencia de estos mismos síntomas y en los mismos pacientes en un número similar de hemodiálisis, precisamente las efectuadas en ellos previamente a las sesiones de ultrafiltración-difusión.

En el cuadro XV recogemos la incidencia de los síntomas aparecidos en ultrafiltración, en difusión y en hemodiálisis convencional.

Hablamos de hipotensión cuando existe un descenso de la presión arterial sistólica mayor de 30 mmHg, y accidente hipotensivo cuando existe un descenso brusco de la tensión prácticamente a 0 y su aparición es violenta.

Podemos ver cómo la incidencia de síntomas durante la ultrafiltración es mínima.

Sin embargo, durante la difusión, aunque los síntomas registrados son significativamente menores en cuanto que durante la hemodiálisis, hay una mayor incidencia de hipo

C U A D R O X V

Síntomas en Ultrafiltración (UF), Difusión (DF) y Hemodiálisis (HD) con -
vencional.

195 sesiones - 23 enfermos.

	<u>UF</u>	<u>DF</u>	<u>HD</u>
Hipotensión	4 (2%)	14 (7%)	126 (64%)
Accidente hipotensivo	0	0	39 (20%)
Calambres musculares	4 (2%)	25 (12,8%)	133 (68%)
Vómitos	1 (0,5%)	13 (6,6%)	46 (23,5%)
Opresión precordial	1 (0,5%)	9 (4,6%)	27 (13,8%)
Cefalea	0	2 (1%)	6 (3%)
Astenia, malestar	1 (0,5%)	2 (1%)	8 (4%)

tensiones, calambres, vómitos, opresión precordial, etc., que durante la ultrafiltración.

Estos síntomas que acabamos de enumerar y que clásicamente en la hemodiálisis se atribuyen a la ultrafiltración - que se está realizando, podemos comprobar que son debidos a la difusión y no a la ultrafiltración en sí.

No cabe duda de que la hemodiálisis en la que se efectúa una ultrafiltración simultánea a una difusión es la que - mayor efectos secundarios trae consigo, presentándose en nuestros enfermos la hipotensión y los calambres con una incidencia superior al 60%.

4.5.2. Características de la difusión

Durante las sesiones de difusión no se han observado variaciones en el peso del enfermo excepto las que fueron consecutivas a la ingesta de líquidos o alimentos y a la infusión de suero salino para retornar la sangre del dializador al paciente al final de la sesión.

En el cuadro XVI representamos las variaciones en la composición de la sangre de los enfermos antes y después de la sesión de difusión. Sodio y potasio descienden signifi

CUADRO XVI

DIFUSION

Variaciones analíticas sangre

	Antes	Después	N	p
Hcto %	27,2 (\pm 4)	26,1 (\pm 3)	29	NS
Na mEq/l	137,6 (\pm 2)	135,5 (\pm 1)	23	p < 0.0005
K "	4,7 (\pm 0,8)	3,4 (\pm 1)	23	p < 0.0005
Cl "	93,6 (\pm 5)	94,4 (\pm 6)	23	NS
Cr mg%	8,5 (\pm 0,5)	5,2 (\pm 1,1)	23	p < 0.0005
BUN "	60,8 (\pm 13)	42,2 (\pm 18)	43	p < 0.0005
Osm mOsm/l	347,2 (\pm 31)	326,2 (\pm 21)	49	p < 0.0005
pH	7,29 (\pm 0,1)	7,4 (\pm 0,05)	72	p < 0.0005
pCO ₂ mmHg	33,7 (\pm 5)	33 (\pm 4)	43	NS
CO ₃ H mEq/l	17,1 (\pm 2)	20,4 (\pm 2)	43	p < 0.0005
Proteínas	7,9 (\pm 0,3)	7,7 (\pm 0,4)	30	p < 0.025
Ca mg%	10,8 (\pm 0,9)	11,9 (\pm 0,8)	49	p < 0.01
P "	5,4 (\pm 0,9)	3,9 (\pm 0,3)	37	p < 0.0005

cativamente, así como creatinina, úrea, fósforo y osmolaridad, siendo el descenso medio de esta última de 21 miliosmoles por kilogramo. El pH se eleva, normalizándose por elevación del bicarbonato consecutiva a la metabolización del acetato presente en el líquido de diálisis. La $p\text{CO}_2$ no varía. El calcio se eleva significativamente.

Estos hallazgos son superponibles a los que suceden en cualquier sesión de hemodiálisis, puesto que son consecuencia de la difusión. Sin embargo, al realizar ultrafiltración-difusión secuenciales durante la difusión hay un ligero descenso de las proteínas plasmáticas y también del hematocrito, aunque no significativo. Naturalmente, en la hemodiálisis como se realiza ultrafiltración simultánea hay elevación de hematocrito y proteínas.

El descenso de las proteínas en la difusión es sugestivo de una recuperación de la volemia por paso de líquido del espacio intersticial al vascular.

4.5.3. Situación analítica de los pacientes durante ultrafiltración-difusión

En los 5 enfermos que han estado sometidos a ultrafiltración-difusión por un tiempo superior a 2 meses, hemos com

CUADRO XVII

Análítica prediálisis comparativa entre Hemodiálisis (HD) convencional y= UF-DF al cabo de 2-4 meses (157 sesiones) en 5 pacientes.

	<u>En Hemodiálisis</u>	<u>En UF-DF</u>	<u>p</u>
Hcto %	26,8% (\pm 3,2)	27,3% (\pm 3)	NS
Na mEq/l	141 (\pm 2,3)	140,5 (\pm 2,6)	NS
K "	5,8 (\pm 0,3)	5,9 (\pm 0,4)	NS
Cl "	102 (\pm 2,1)	101,8 (\pm 1,9)	NS
BUN mg%	97 (\pm 6,2)	98 (\pm 5,7)	NS
Cr "	12,3 (\pm 3,6)	12,7 (\pm 3,2)	NS
Ca "	10,2 (\pm 0,9)	10,1 (\pm 1)	NS
P "	4,8 (\pm 0,4)	5 (\pm 0,5)	NS
pH	7,33 (\pm 0,11)	7,33 (\pm 0,13)	NS
CO ₃ H mEq/l	19,2 (\pm 1,1)	18,7 (\pm 1,2)	NS
pCO ₂ mmHg	34,1 (\pm 2,3)	35,1 (\pm 3)	NS
Osm mOsm/l	332 (\pm 9)	331 (\pm 8)	NS
Proteínas g%	7,2 (\pm 0,3)	7,4 (\pm 0,25)	p < 0.01

parado los datos analíticos prediálisis al cabo de este - tiempo con los que tenían cuando estaban sometidos a hemo diálisis convencional para comprobar la eficacia depuradora de la ultrafiltración-difusión.

Al cabo de las 157 sesiones de ultrafiltración-difusión a que han sido sometidos estos 5 pacientes, no hay variación alguna en sus cifras analíticas prediálisis, excepto un ligero aumento de la tasa de proteínas plasmáticas y del hematocrito (no significativo) y que pudieran relacionarse con una mayor deplección de volumen (cuadro XVII).

4.5.4. Variaciones en la Volemia

En la figura 31 se representan los datos correspondientes a las mediciones de la volemia efectuadas en 6 pacientes. Las mediciones se han realizado antes de la ultrafiltración, al final de la ultrafiltración y al final de la difusión. El método empleado ha sido la inyección de albúmina marcada con yodo 131.

De una manera constante durante la ultrafiltración disminuye la volemia en todos los casos (cuadro XVIII). Esta disminución es paralela con la elevación del hematocrito y las proteínas plasmáticas que ya hemos señalado.

VARIACIONES DEL VOLUMEN PLASMÁTICO (RISA), DURANTE ULTRAFILTRACIÓN Y DIFUSIÓN

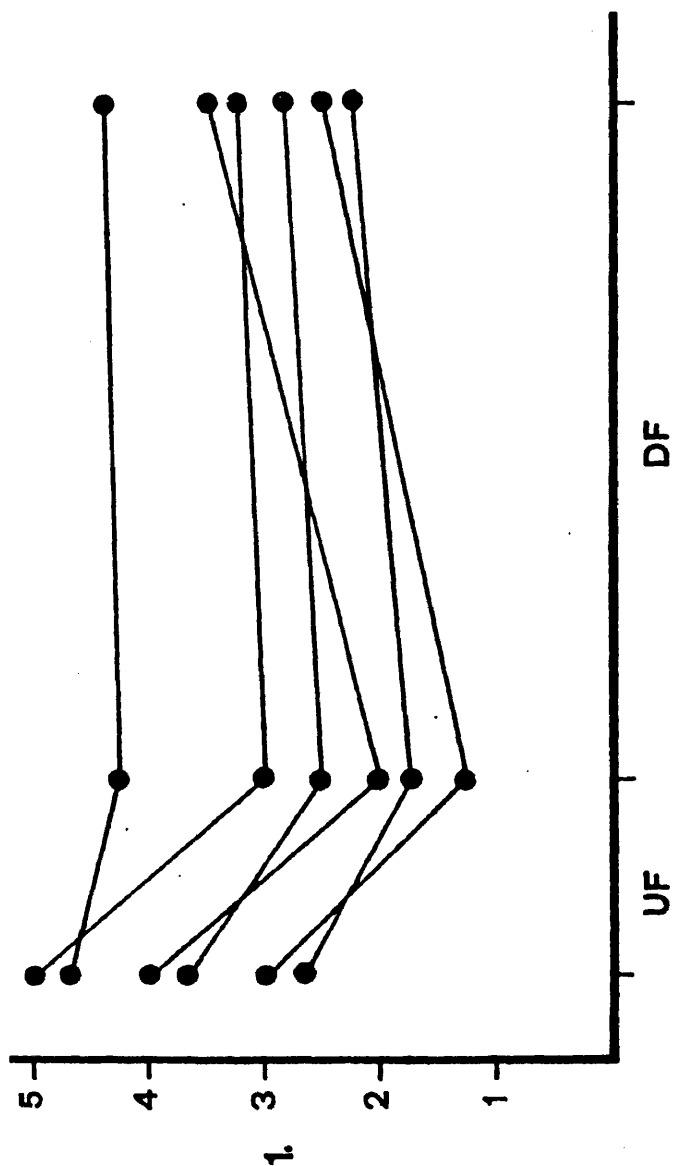


FIGURA 31

CUADRO XVIII

Volumen plasmático. Determinación al comienzo de Ultrafiltración (UF) al= final de la misma y final de Difusión (DF). (Litros)

UP		DF	
5,1	3	3,15	
4,7	4,3	4,5	
4,1	2,1	3,5	
3,7	2,6	2,7	
2,9	1,3	2,36	
2,65	1,85	2,2	
$3,85 \pm 0,97$		$2,52 \pm 1,05$	$3,06 \pm 0,85$

p < 0.05

pNS

pNS

CUADRO XIX

VARIACIONES DE VOLEMIA EN UF Y DF (LITROS) Y CANTIDAD ULTRAFILTRADA

UF	DF	Ultrafiltrado
- 2,1	+ 0,15	<u>4,8</u>
- 0,4	+ 0,2	<u>2,9</u>
- 2	+ 1,4	<u>4,5</u>
- 1,1	+ 0,1	<u>3,8</u>
- 1,6	+ 1,05	<u>4</u>
- 0,8	+ 0,35	3,8
1,3 l	0,54 l	3,96 l
$\pm 0,68$	$\pm 0,54$	$\pm 0,65$

p < 0.0005

Es de destacar (cuadro XIX) cómo siempre la disminución de la volemia fue mucho menos marcada que la cantidad ultrafiltrada a lo largo de cada sesión ($1,33 \pm 0,68$ l, frente a $3,96 \pm 0,65$ l. $p < 0,0005$). Esto implica que el volumen de líquido extraído del organismo no procede exclusivamente del espacio vascular. Existiría un paso de líquido muy rápido del espacio intersticial al intravascular durante la ultrafiltración y, sin duda, la mayor o menor rapidez con que ésta se realice influiría en que las variaciones de la volemia sean más o menos intensas.

También es un hecho destacable que durante la difusión, en general se asiste a una recuperación de la volemia con respecto al final de la ultrafiltración (figura 31, cuadros XVIII y XIX). Este dato también se correlaciona con el ligero descenso del hematocrito y las proteínas plasmáticas que sucede a lo largo de la sesión de difusión. Aunque estas variaciones no sean muy marcadas indicarían que durante la difusión continúa el paso de líquido del espacio intersticial al vascular.

4.5.5. Variaciones en la actividad de renina plasmática

En 10 pacientes hemos realizado actividad de renina plasmática por técnica de radioinmunoanálisis al comienzo de

VARIACIONES DE LA ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA,
DURANTE LA ULTRAFILTRACIÓN Y DIFUSIÓN

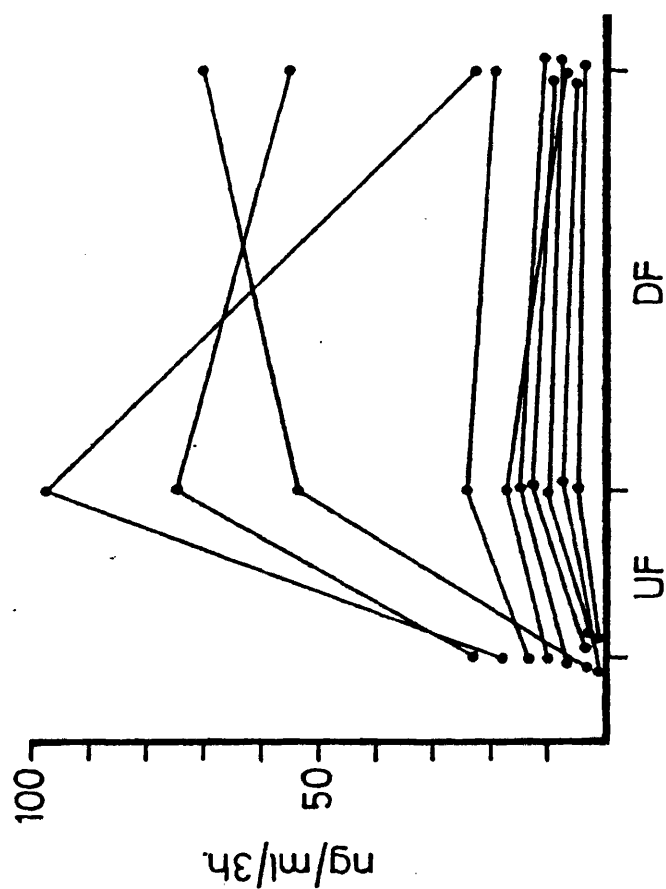


FIGURA 32

C U A D R O X X

Actividad de Renina plasmática al comienzo y final de Ultrafiltración (UF)
y final Difusión (DF). ng/ml/ h de incubación.

Comienzo UF	Final UF	Final DF
17	100	23
24	73	56
13	23	17
9	17	6
4	54	72
5	11	6
4	13	9
2	9	5
2	10,5	6
0	6,5	3
8,3	34	21,8
$\pm 8,13$	$\pm 33,65$	$\pm 25,03$
p < 0.05		NS
p = NS		

la ultrafiltración, al final de la misma y el final de la difusión (figura 32). Estas determinaciones se efectuaron en enfermos que no estaban sometidos a terapéutica diurética ni hipotensora.

Aunque existe una gran dispersión en los datos, puede decirse que de manera general la actividad de renina plasmática se eleva al final de la ultrafiltración y que después de la difusión existe un nuevo descenso de la actividad de renina plasmática. Estas variaciones siguen una correlación inversa a las observadas respecto a la volemia.

De cualquier manera lo más destacable es la diferente respuesta de unos pacientes a otros, habiendo en 3 casos una neta elevación a lo largo de la ultrafiltración. A este respecto debe tenerse en cuenta el anormal funcionamiento del sistema renina-angiotensina en los insuficientes renales crónicos (cuadro XX).

4.5.6. Difusión seguida de ultrafiltración

Al objeto de comprobar si había alguna variación en la tolerancia de la ultrafiltración-difusión realizada en orden inverso, hemos efectuado 22 sesiones de 3 horas de difusión, a continuación de las cuales se realizaba la ul -

trafiltración necesaria para cada paciente.

Estas sesiones se han realizado en los pacientes números= 11, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 38, 40, 41, 43, 45, 46, 47 y= 48.

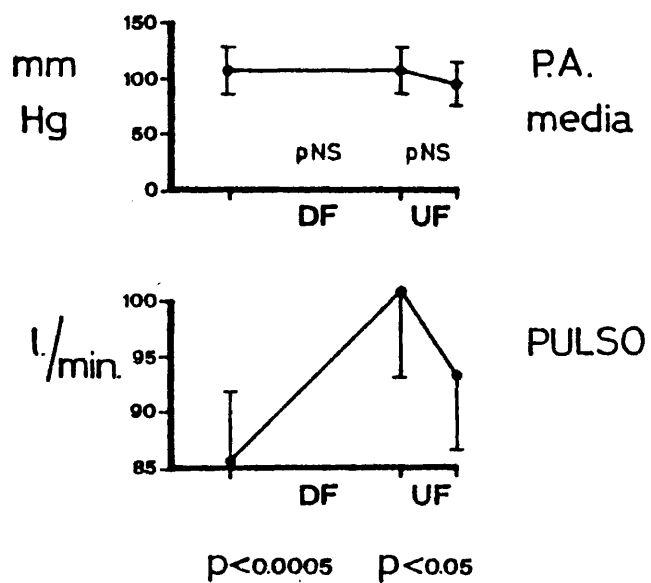
También en 6 ocasiones se ha realizado difusión exclusi- vamente sin ninguna ultrafiltración ni antes ni después - (casos números 11, 25, 28 y 31).

La cantidad ultrafiltrada en las 22 sesiones de difusión- ultrafiltración fue entre 1.000 y 3.705 ml., con una me - dia de 2.077 ± 430 ml. El tiempo osciló entre 1 hora y 3= horas, con una media de 1 h. 35 min. ± 15 min.

Presión arterial.- Durante las 28 sesiones de difusión - efectuadas previamente a la ultrafiltración o de manera - aislada, la presión arterial media no mostró variaciones= significativas. Presión arterial media previa $105,1 \pm$ - $20,7$ mmHg. Presión arterial media posterior $105,5 \pm 20$ - mmHg.

Al final de la ultrafiltración, realizada a continuación= de la difusión, hay un descenso de la presión arterial me - dia a $99 \pm 25,7$ mmHg, aunque no es significativo.

DF-UF. 22 sesiones
 DF aislada 6 sesiones
 UF = 1000-3705 ml.
 $\bar{x} = 2077 \pm 430$ ml.



F I G U R A 3 3

Difusión seguida de ultrafiltración. Variaciones en la presión arterial media y pulso. Aunque UF se realice después de DF provoca bradicardia, después de la taquicardia aparecida en DF.

Frecuencia del pulso. - El dato más característico que debemos señalar es que la difusión sin ultrafiltración trae como consecuencia una elevación clara de la frecuencia del pulso.

La media de la frecuencia del pulso previo fue $86,4 \pm 12,2$ l.p.m. Al terminar la difusión $101,5 \pm 17,8$ l.p.m. ($p < 0,0005$).

De la misma forma y aunque la ultrafiltración se realice a continuación de la difusión, trae como consecuencia un efecto bradicardizante y así al final de la ultrafiltración la frecuencia del pulso disminuyó a $93,8 \pm 17,5$ l.p.m. ($p < 0,05$) (figura 33).

Síntomas. - Durante la difusión aparecieron síntomas en 5 de las 28 sesiones efectuadas; opresión precordial en 2 casos, cefalea en 1 caso y vómitos en otra ocasión.

Durante la ultrafiltración aparecieron síntomas en 5 de las 22 ocasiones, consistentes en calambres en 3 casos e hipotensión en 2 casos.

Aunque por el escaso número es aventurado sacar conclusiones, cabe destacar que la difusión por sí sola es capaz -

de provocar síntomas y que la ultrafiltración realizada a continuación de la difusión parece acompañarse de una mayor incidencia de hipotensión y calambres que cuando se realiza previamente.

5. D I S C U S S I O N

5. DISCUSION

A lo largo de los 2 años y 4 meses en que hemos puesto en práctica -
nuestra técnica, creemos haber recogido suficiente experiencia para -
conocer las características de los procesos de ultrafiltración y de -
difusión y concluir unas aplicaciones prácticas concretas.

Nuestra metodología es la más adecuada y simple para realizar ultra -
filtración-difusión separadas. En efecto, para la ultrafiltración la -
membrana de poliacrilonitrilo en la actualidad es la que permite mayo -
res ultrafiltraciones sin necesidad de elevar considerablemente la -
presión transmembrana, evitando así los posibles accidentes de rotu -
ra.

Por lo que respecta a la difusión no cabe duda de que el sistema de -
volumen cerrado evita las inexactitudes de un sistema de presión y -
permite efectuar difusión exclusivamente sin ninguna ultrafiltración.
Bien es cierto que para emplear este método de difusión ha de ser con
el mismo dializador de membrana de poliacrilonitrilo, puesto que al -
no haber una renovación en el líquido de diálisis y ser éste un siste -
ma de recirculación, con membranas de menor coeficiente de permeabili -
dad, es posible que la difusión no sea tan eficaz.

Posteriormente al inicio de nuestro trabajo, algunos autores han em -
pleado también nuestro método corroborando su eficacia (139). Durante

1.978 aparecen en la literatura diferentes publicaciones empleando métodos de ultrafiltración aislada o ultrafiltración hemodiálisis secuencial y prácticamente todos ellos utilizan técnicas de ultrafiltración con dializadores de membrana de cuprofán (132-134, 140-143) o en pilares de acetato de celulosa y cuprofán (140,146). Sólo en algunos casos emplean dializador con membrana de poliacrilonitrilo (134,147) para la ultrafiltración aislada, pero en ninguna se hace referencia a un método de difusión como el propuesto por nosotros.

Hemos demostrado cómo con un dializador de poliacrilonitrilo y de 1 m² de superficie obtenemos mayores ultrafiltraciones con presiones mucho más bajas que con el dializador capilar de 2,5 m² y membrana de acetato de celulosa (figura 16). Además para conseguir esas ultrafiltraciones con dializador capilar, que teóricamente después del poliacrilonitrilo sería el de mayor capacidad de ultrafiltración, son precisas presiones tan elevadas como 500 mmHg, para las cuales es necesario conectar una presión negativa, lo que hace engorroso el procedimiento. Estas presiones sólo pueden aplicarse al dializador capilar que tiene una gran resistencia a la rotura, ya que un dializador de bobina o plano de cuprofán no las soportaría.

Con poliacrilonitrilo al flujo sanguíneo máximo que obtenemos de la fistula, no es necesario elevar las presiones considerablemente para obtener ultrafiltraciones superiores a 30 ml/min.

Es de destacar cómo la ultrafiltración con cualquier dializador aumenta, a medida que aumentan las presiones transmembrana, pero en los niveles más altos la curva tiende a horizontalizarse. Este es un hecho= que se ha comprobado experimentalmente in vitro.

En la figura 34 A se muestran los resultados de un experimento consistente en hacer circular una solución por el interior de una membrana= a diferentes presiones transmembrana, midiendo la ultrafiltración con seguida. Cuando se utiliza una solución salina, carente de proteínas, la ultrafiltración sigue una relación lineal con la presión transmembrana. Sin embargo, cuando se añaden proteínas a la solución, la ultrafiltración pierde el carácter lineal, alcanzando una meseta a partir de la cual no aumenta aunque se eleve la presión transmembrana. - Esta meseta tiene un nivel inversamente proporcional a la concentra - ción de proteínas presentes en la solución.

Durante la ultrafiltración de la sangre, el plasma, que contiene proteínas, está en contacto con la membrana, que va a ser atravesada por el agua y solutos de peso molecular pequeño. Las proteínas quedan retenidas y van a formar una capa de gel protéico adherido a la membrana por un proceso de concentración y polarización (figura 34 B). El - grosor de esta capa de proteínas polarizadas depende de la concentra - ción protéica en el solvente, así como también de la intensidad del - flujo de la sangre, habiéndose comprobado que a mayor flujo más delga da es la capa protéica. Esta capa de proteínas polarizadas se mantie -

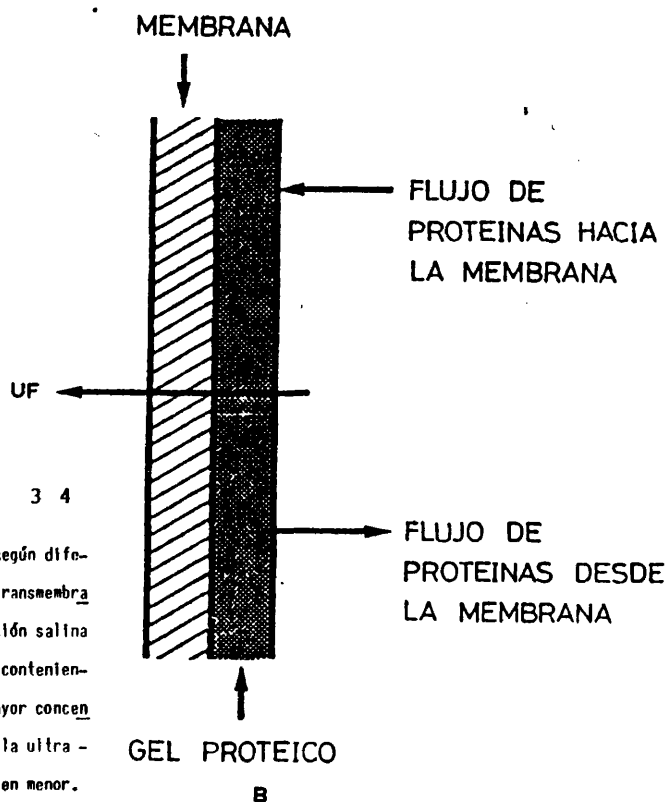
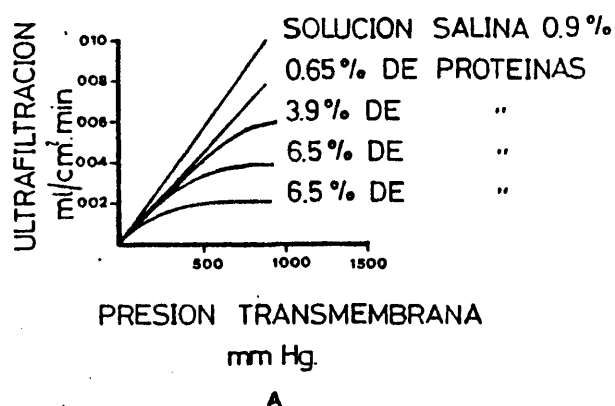


FIGURA 34

A. Ultrafiltración, según diferentes presiones transmembrana, para una solución salina y para soluciones conteniendo proteínas. A mayor concentración protéica, la ultrafiltración máxima es menor.

B. Las proteínas forman una capa polarizada en la superficie de la membrana, cuyo espesor depende de la concentración protéica, y del flujo sanguíneo, existiendo un movimiento de proteínas hacia la membra

ne en un equilibrio continuo entre la cantidad de nuevas proteínas - que vienen hacia la membrana acompañando a las moléculas de agua y - otros solutos y las moléculas protéicas que se separan de la membrana hacia el interior de la corriente.

En definitiva, el efecto final de esta capa de proteínas polarizadas, adheridas a la membrana, es una resistencia al transporte convectivo= que será mayor de acuerdo con el espesor de la misma y, por tanto, en relación con el flujo de la sangre y con la concentración de protef - nas en el plasma (148-151).

5.1. COMPOSICION DEL ULTRAFILTRADO

El líquido ultrafiltrado que conseguimos con nuestro método carece por completo de elementos formes y de proteínas. No presenta= diferencias en su osmolaridad ni en las concentraciones de urea= y creatinina. Por lo que respecta a los electrolitos cuantitati- vamente más importantes en el espacio extracelular, es decir, so dio, cloro, bicarbonato y potasio, existen unas pequeñas diferen cias de concentración que son similares a las que hay entre el - plasma sanguíneo y el líquido intersticial y que son consecuen - cia de la presencia de proteínas en el plasma.

En efecto, la presencia de proteínas en una solución hace que al

comportarse éstas como aniones y al no poder difundir a través de la membrana, ocasionen variaciones en la composición al otro lado de la misma. Este fenómeno explicado por Gibbs-Donnan trae como consecuencia que la concentración de aniones difusibles (cloro y bicarbonato) sea más alta donde no existen las proteínas (en nuestro caso en el ultrafiltrado).

El pH del ultrafiltrado recogido en condiciones anaerobias es significativamente más alcalino que el pH de la sangre, a expensas fundamentalmente de una $p\text{CO}_2$ más baja. Este hecho sólo podemos explicarlo por la ausencia de hemáties en el ultrafiltrado, al ser éstos el vehículo de transporte fundamental de CO_2 en la sangre.

La concentración de calcio en el ultrafiltrado lógicamente es más baja, inferior a la mitad que en la sangre, puesto que solamente el calcio iónico, no ligado a las proteínas, es asequible para la ultrafiltración.

Hemos tenido ocasión de poder emplear un electrodo selectivo para la medida de calcio iónico, método de reciente introducción en la clínica, y sin duda el más exacto para la medición del calcio iónico (152). Empleando este método hemos observado que la concentración en el ultrafiltrado es más baja que en el plasma, lo cual sólo puede explicarse porque, o bien no todo el calcio

iónico es asequible para la ultrafiltración, o existe una dificultad de transporte. Es muy posible que ésta radique a nivel de la capa de gel protéico polarizado.

Un hecho que también nos ha llamado la atención es la existencia de una concentración de fósforo más baja en el ultrafiltrado que en la sangre, dato de difícil explicación y que habría que ser consecuencia de una deficiente ultrafiltración para el fosfato de la membrana de poliacrilonitrilo.

Zucchelli (141) ha estudiado también la composición del ultrafiltrado respecto a la sangre, pero sólo en lo que se refiere a sodio, potasio, cloro, urea, creatinina, calcio y fósforo, siendo sus hallazgos superponibles a los nuestros, aunque la concentración de fósforo que encuentra es similar a la plasmática. Shinaberger (143) estudia también el pH observando, como nosotros, que es más alcalino en el ultrafiltrado. No ha medido la $p\text{CO}_2$. El fósforo también lo encuentra más bajo en el ultrafiltrado, aunque no refiere número de datos ni significación estadística.

5.2. LA ULTRAFILTRACION Y LA DIFUSION. CARACTERISTICAS DE AMBOS PROCESOS

Del análisis de nuestros resultados resulta evidente la magnífica tolerancia que muestran los enfermos a la ultrafiltración aislada o la ultrafiltración separada de difusión, permitiéndonos extraer en una sola sesión hasta más de 10 litros de líquido del paciente, y consiguiendo la ultrafiltración deseada en enfermos que durante el tratamiento con hemodiálisis convencionales no lo permitían por la elevada incidencia de síntomas.

Desde el punto de vista analítico, la ultrafiltración da lugar a una elevación del hemotocrito y de las proteínas plasmáticas como consecuencia de la extracción de agua y solutos del plasma. Por lo demás, la única variación en la composición sanguínea es una elevación del calcio total sin variación en el calcio iónico, lo que debe relacionarse con el aumento de la concentración de proteínas.

No existen variaciones ni en el pH, $p\text{CO}_2$ y bicarbonato ni en sodio, potasio, cloro, fósforo, urea, creatinina y osmolaridad, que permanecen constantes.

Algunos autores (141,153) han estudiado también las variaciones analíticas en la sangre durante la ultrafiltración coincidiendo

en la elevación del hematocrito y las proteínas, así como en la elevación del calcio total, aunque sin la significación estadística que nosotros hemos visto. No han medido calcio iónico. Duncan (154) estudia las variaciones del calcio total y del calcio unido a las proteínas durante la hemodiálisis convencional, encontrando una elevación de ambos y concluyendo que la hemodiálisis no altera la afinidad de las proteínas para el calcio, pero no estudia la ultrafiltración aislada.

La difusión provoca, según nuestros datos, un descenso significativo de sodio, potasio, urea, creatinina y fósforo, y una elevación significativa de pH, bicarbonato y calcio, sin variaciones en la $p\text{CO}_2$. Las proteínas descienden ligeramente, así como el hematocrito (éste sin significación estadística). La osmolaridad de la sangre desciende una media de 21 miliosmoles por litro. Estas variaciones son las habituales y características de la hemodiálisis convencional, como consecuencia de la diferente composición del líquido de diálisis y los efectos del transporte difusivo. Sin embargo, en la hemodiálisis convencional es habitual que el hematocrito y las proteínas plasmáticas se eleven como consecuencia de la ultrafiltración simultánea a la diálisis.

La elevación de las proteínas, y con ello de la presión oncótica, sin variación en la osmolaridad, durante la ultrafiltración, debe ser uno de los factores claves en la mejor tolerancia clínica de la ultrafiltración separada de diálisis.

Desde el punto de vista hemodinámico, los hechos más característicos son durante la ultrafiltración la nula variación en la presión arterial media, acompañada de una disminución significativa de la frecuencia del pulso. Este efecto bradicardizante de la ultrafiltración, que hemos objetivado prácticamente en todos los - casos, se manifiesta no sólo cuando realizamos ultrafiltración - aislada o cuando la efectuamos previamente a la difusión, sino - que también en los pacientes que son sometidos a difusión previamente y a continuación se realiza ultrafiltración se demuestra - este mismo descenso de la frecuencia del pulso.

De manera inversa, durante la difusión asistimos de una forma - sistemática a una elevación de la frecuencia del pulso. En algunos casos la presión arterial media disminuye cuando se efectúa la difusión después de la ultrafiltración y la incidencia de síntomas por parte del enfermo, si bien es menor que en la hemodíalisis convencional, es más alta que durante la ultrafiltración - aislada.

Cuando medimos el volumen plasmático durante la ultrafiltración y la difusión, podemos comprobar que hay una disminución del mismo durante la sesión de ultrafiltración con una recuperación durante la difusión. Es de destacar que, en terminos medios, la - disminución del volumen plasmático sólo es una tercera parte de la cantidad total ultrafiltrada al paciente.

Diversos autores (140,146,153,155-162) han estudiado sus variaciones utilizando nuestro mismo método o bien midiendo el volumen sanguíneo total o indirectamente midiendo la viscosidad plasmática y han observado variaciones similares.

Las variaciones en la presión oncótica durante la ultrafiltración y en la presión osmótica durante la difusión han de provocar una serie de movimientos netos de líquido entre el espacio intersticial y el vascular, concordantes con las variaciones de la volemia.

En efecto, la ultrafiltración al provocar una disminución isotónica de líquido plasmático, provoca un aumento progresivo de las proteínas plasmáticas y con ello de la presión oncótica, sin que varíe la osmolaridad del plasma. El efecto de este aumento de presión oncótica altera el equilibrio de Starling a nivel de los capilares, con lo que el paso neto de líquido (agua y solutos), desde el espacio intersticial al espacio vascular, ha de aumentar. El efecto neto será durante la ultrafiltración un rápido rellenado del espacio plasmático a partir del espacio intersticial (figura 35 II). Esto puede explicar que a un paciente se le extraigan durante pocas horas y en una sola sesión 8 u 11 litros de líquido sin que presente hipotensión. La simple observación clínica de la desaparición del edema en estos pacientes corrobora esta afirmación.

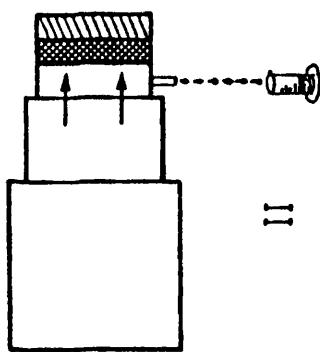
FIGURA 35

1. A: espacio ultracelular. B: intersticial. C: vascular, con proteínas y he-
matíes.

II. Durante UF, aumenta presión oncótica y hay un paso rápido de líquido in-
tersticial a espacio vascular.

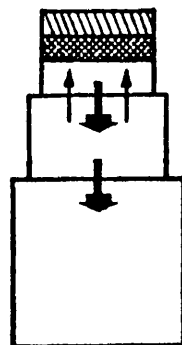
III. Durante DF, el descenso de osmolaridad plasmática favorece el paso de
agua desde el espacio vascular al in-
tersticial e intracelular.

IV. Hemodilísis. El efecto oncótico de
la ultrafiltración se ve contrarresta-
do por el descenso de la osmolaridad.



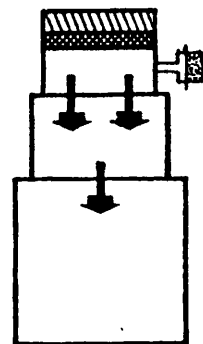
I
A B C

ULTRAFILTRACION



IV

HEMODIALISIS CONVENCIONAL



III

DIFUSION

Durante la difusión (figura 35 III) no extraeremos ningún líquido del espacio vascular, pero estamos disminuyendo su concentración en solutos. Este descenso de la osmolaridad plasmática durante difusión va a provocar un paso neto de agua desde el espacio vascular al intersticial en primera instancia y en última instancia al intracelular.

Por tanto, va a existir durante la difusión sin ultrafiltración una desviación de agua del espacio vascular al intersticial e intracelular sólo parcialmente compensada por el aumento de la presión oncótica, si previamente se ha realizada ultrafiltración. Cuando se realiza difusión sin previa ultrafiltración la desviación del agua a partir del espacio vascular será más ostensible.

Estos hechos puramente fisicoquímicos explican que durante la difusión exista más sintomatología, y en concreto hipotensión, que durante la ultrafiltración. Durante la hemodiálisis convencional (figura 35 IV), ambos procesos ocurrirán simultáneamente. La ultrafiltración durante la hemodiálisis tenderá a aumentar la presión oncótica, pero como simultáneamente la difusión está descendiendo la osmolaridad plasmática, el aumento de presión oncótica se va a ver contrarrestado por la disminución de osmolaridad, habiendo paso de agua del espacio vascular al intersticial e intracelular. Esto puede explicar perfectamente que muchos pacientes no toleren la ultrafiltración durante la hemodiálisis convencio-

nal y, sin embargo, sí puedan tolerarla cuando se efectúa aislada o al menos separada de la difusión.

Congruente con esta explicación es el hecho demostrado por Bergström (158) y corroborado por otros autores (153,163-165) de que cuando se realiza hemodiálisis convencional utilizando una elevada concentración de sodio en el líquido de diálisis, la incidencia de hipotensión y calambres musculares disminuye considerablemente, siendo similar a la que aparece durante la ultrafiltración aislada. En efecto, utilizando concentraciones de sodio en el líquido de diálisis superiores a 145 mEq/l se va a provocar un aumento de la concentración de sodio en sangre durante la diálisis que va a contrarrestar parcialmente el descenso de la osmolaridad plasmática, provocado por la difusión de solutos.

Sin embargo, esta elevación en la concentración de sodio en el baño tiene sus peligros, y así es frecuente que los pacientes comienzen a ganar peso, a tener sed, a hacerse hipertensos o incluso a presentar edema agudo de pulmón como consecuencia del balance positivo de sodio llevado a cabo durante la hemodiálisis. Este hecho ha sido puesto de manifiesto por algunos autores (163, 166). Por esta razón, esta estrategia de diálisis sólo será utilizable en determinados pacientes y con una rigurosa vigilancia.

Existen algunos estudios sobre los cambios hemodinámicos que su-

ceden durante la hemodiálisis convencional (167,169,171), así como del accidente hipotensivo en la hemodiálisis convencional (168,170), que demuestran que durante la hemodiálisis existe un aumento del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca, y una disminución de las resistencias periféricas y de la presión arterial pulmonar media, en algunos enfermos.

El accidente hipotensivo es una bajada brusca y a veces violenta de la presión arterial durante la hemodiálisis que no se precede de signos premonitorios y que tiende a suceder aproximadamente en un 20% de los enfermos en hemodiálisis, por lo que se les puede denominar de tendencia hipotensiva. Degoulet (168) encuentra que el accidente hipotensivo es más frecuente en las hembras y en los varones de más de 55 años, en los pacientes portadores de una nefritis intersticial, en los binefrectomizados y en los pacientes que están normo o hipovolémicos al comienzo de la hemodiálisis. También encuentra correlación inversa entre la frecuencia de hipotensiones y la cantidad de sodio en el baño, como ya hemos comentado, y en los pacientes que comienzan con potasio normal o bajo la hemodiálisis.

Es de destacar el hecho de que si bien durante la hemodiálisis la frecuencia del pulso va aumentando progresivamente, cuando existe un accidente hipotensivo el pulso suele variar poco; es decir, no aparece una taquicardia mayor, e incluso en algunos ca

sos de hipotensión brutal, ésta se acompaña de intensa bradicardia. Hemodinámicamente, el accidente hipotensivo se caracteriza (169) por una bajada muy significativa del gasto cardíaco, bradicardia y disminución de las resistencias periféricas.

Bergström (158) en 7 enfermos demuestra que durante la hemodíalisis aumenta el gasto y la frecuencia cardíaca y disminuyen las resistencias periféricas, mientras que en ultrafiltración aislada observa una disminución del gasto cardíaco y un aumento en las resistencias periféricas.

Nuestros hallazgos son concordantes con estas observaciones. Sin embargo, los movimientos de líquido del espacio intersticial al vascular y viceversa durante la ultrafiltración y durante la difusión, no nos explican por completo los hechos. Como hemos demostrado, la difusión se acompaña de un efecto taquicardizante por sí sola, y en cierto grado de hipotensión, especialmente cuando el paciente ha sido ultrafiltrado previamente. De acuerdo con Bergström, podemos afirmar que la diálisis per se parece tener un efecto vasodilatador semejante al de la hidralazina y otros agentes hipotensores vasodilatadores, provocando una taquicardia con aumento del gasto cardíaco secundario.

Como la ultrafiltración per se disminuye la frecuencia cardíaca, podemos explicarnos perfectamente la mayor incidencia de hipo-

tensiones en la hemodiálisis convencional, puesto que durante la misma se pueden sumar el efecto vasodilatador de la difusión, - sin que aumente la frecuencia cardíaca por predominar el efecto= bradicardizante de la ultrafiltración y así dar lugar al accidente hipotensivo. Nuestra conclusión es concordante con los hallazgos citados de Degoulet respecto a la existencia de bradicardia= durante el accidente hipotensivo.

También podemos afirmar rotundamente que la taquicardia durante= la hemodiálisis convencional no es una consecuencia de la hipovolemia provocada por la ultrafiltración, puesto que la ultrafil - tración aislada aunque se acompañe del descenso del volumen plasmático produce un efecto bradicardizante.

Se ha intentado explicar la vasodilatación durante la hemodiálisis convencional, la hipotensión durante la misma y en concreto= la disminución de las resistencias periféricas como consecuencia de la posible existencia de una neuropatía que afectara al sistema nervioso autónomo, del mismo modo que existe una neuropatía - periférica de la insuficiencia renal crónica bien conocida. Los= datos que se aportan a favor de esta hipótesis son la existencia de una respuesta anormal en la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva (172-173) y una mayor incidencia de hipotensiones en los enfermos diabéticos, que a menudo son portadores de una neuropatía autónoma o periférica severa (174). Sin embargo, no exis

te una correlación entre la incidencia de hipotensiones y la alteración de la velocidad de conducción nerviosa periférica (170).

Personalmente, pensamos que aunque la existencia de esta hipotética neuropatía pudiera jugar un papel en la mayor incidencia de hipotensiones no creemos que sea el factor más importante, puesto que no se explicaría entonces la buena tolerancia a la ultrafiltración aislada, sin hipotensión, con bradicardia y sin vasodilatación.

Bergström (158) sugiere que los cambios en la osmolaridad durante la diálisis (por difusión) podrían afectar de alguna manera a los baroreceptores, o a los receptores cardiopulmonares, o a los nervios autónomos provocando esta vasodilatación. También podría tratarse no de la osmolaridad, sino del efecto de algún soluto - en concreto. El acetato sódico está demostrado que tiene un efecto vasodilatador (175) y que cuando se realiza hemodiálisis con altas concentraciones de acetato en el líquido de diálisis existe una mayor incidencia de hipotensión, que se puede corregir al cambiar el acetato por bicarbonato (176-178).

En un estudio posterior, Gräfe (179) demuestra que durante la hemodiálisis con acetato hay un ligero descenso del pH y del bicarbonato que se recupera hacia el final de la hemodiálisis y concluye que la vasodilatación durante la diálisis con acetato -

sería un efecto directo de este ión, en relación con una relativa incapacidad para metabolizarlo, que probablemente se pondría de manifiesto más aún en enfermos con afectación hepática. Evidentemente, en nuestra casuística todos los enfermos afectados de una hepatopatía crónica toleraban mal las ultrafiltraciones durante la hemodiálisis y se beneficiaron de la ultrafiltración aislada.

Arieff (181,182) ha comprobado que dializando perros con líquido de diálisis con acetato disminuye el bicarbonato en el líquido cefalorraquídeo, aumentando la osmolaridad cerebral y provocando edema cerebral. El bicarbonato plasmático también disminuye durante la diálisis con acetato, pudiendo contribuir al descenso del bicarbonato en el líquido cefalorraquídeo (178,179).

Efectivamente, podría ser una explicación para la elevación de la frecuencia del pulso durante diálisis la disminución de las resistencias periféricas, debida a un efecto directo del acetato, con la consecuente respuesta adrenérgica, opinión compartida por algunos autores (153). Sin embargo, la diálisis con líquido conteniendo bicarbonato, en vez de acetato, reduce la incidencia de hipotensión y el aumento en la frecuencia del pulso, pero éste sigue existiendo (176).

También se ha tratado de implicar a las variaciones del potasio=

y del calcio extracelular durante la hemodiálisis. Por efecto de la difusión el potasio intracelular va disminuyendo a lo largo de la hemodiálisis y aumentando paralelamente el cociente potasio intracelular-extracelular (160). Del mismo modo, a lo largo de la diálisis el calcio extracelular va aumentando progresivamente. Ambos, la hipercalcemia y la elevación del cociente potasio intracelular-extracelular provocan una elevación del umbral para el estímulo de la vasoconstricción simpática.

A favor de esta hipótesis iría el hecho demostrado por Pogglietti (160) en 6 enfermos, de que si durante la hemodiálisis se infundía una solución de potasio la incidencia de hipotensión era mucho menor. Asimismo, Henrich (180) demuestra durante la hemodiálisis convencional que la elevación del pulso es mucho mayor cuando se provoca una hipokalemia que cuando se realiza una diálisis isokaliémica (sin variación del potasio plasmático, añadiendo potasio al líquido de diálisis).

Por otra parte, algunos autores han implicado al sistema renina-angiotensina o a las catecolaminas en los mecanismos de mantenimiento de la presión arterial durante la ultrafiltración aislada.

Canella (183) observa que la actividad de renina plasmática se eleva cuando desciende la presión arterial. Byrom (140) tiene

unos hallazgos superponibles a los nuestros, observando que sólo en algunos enfermos se eleva la actividad de renina plasmática - durante la ultrafiltración y que también en éstos desciende durante la difusión, pero en otros pacientes no hay variaciones og tensibles. Estas mismas conclusiones obtiene Zucchelli (141) y - Bergström (158,184).

No creemos que el sistema renina angiotensina esté jugando un pa pel importante en el mantenimiento de la presión arterial en estas situaciones. Sus variaciones, cuando existen, parecen ser se cundarias a las variaciones del volumen plasmático. Como hemos - demostrado en muchos enfermos no hay variaciones ostensibles de= las cifras plasmáticas de actividad de renina y, por otra parte, se ha comprobado que las mismas variaciones hemodinámicas que he mos descrito durante la ultrafiltración y la difusión suceden en enfermos binefrectomizados (158).

Recientemente, se ha reportado que la noradrenalina plasmática - aumenta durante la ultrafiltración aislada y no cambia o disminu ye ligeramente durante diálisis (185-188). En la ultrafiltración aislada existiría un aclaramiento de noradrenalina muy bajo y en la hemodiálisis este aclaramiento se elevaría. Los autores que - han estudiado este problema sugieren que una relativa deplección de noradrenalina circulante provocada por la hemodiálisis podría= causar o contribuir a la inestabilidad vascular durante la mis -

ma. Esto no sucedería durante ultrafiltración aislada y al ele -
varse sus niveles sanguíneos habría un buen mantenimiento tensio -
nal.

Esta conclusión nos parece muy arriesgada. En efecto, se ha de -
mostrado que en la insuficiencia renal los niveles sanguíneos de -
adrenalina y noradrenalina están elevados (187,190) como conse -
cuencia de una disminución de la excreción renal y también del -
catabolismo de las catecolaminas por la catecol-o-metiltransfera -
sa (190).

Sin embargo, estos niveles elevados no significan necesariamente
un aumento de actividad simpática, porque el metabolismo o la -
reutilización de las catecolaminas pueden estar alterados en los
pacientes urémicos (189).

Spohr (191) demuestra que la medición de la dopamina-betahidrox*i*
lase (DBH) da una estimación más real de la liberación de nora -
drenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Ese mismo -
autor encuentra que durante la hemodiálisis convencional la acti*i*
vidad plasmática del DBH aumenta a lo largo de la sesión.

Uno de los datos que hemos observado de una manera constante y -
que nos hacen no estar de acuerdo con la hipótesis que hace a -
las catecolaminas responsables del mantenimiento de la presión -

arterial durante la ultrafiltración, es el hecho de que la frecuencia cardíaca disminuya a lo largo de la misma.

Durante la ultrafiltración estamos provocando una hipovolemia, - aunque menos intensa que la cantidad de líquido ultrafiltrado, y un aumento de la presión oncótica del plasma. De forma inmediata la hipovolemia va a provocar una disminución del gasto cardíaco como consecuencia de disminuir el aflujo sanguíneo al corazón derecho y paralelamente, por excitación de los barorreceptores aórtico-carotídeos produciendo una vasoconstricción (vía simpática) - con elevación de las resistencias periféricas.

La vasoconstricción da lugar a un desplazamiento de sangre de los reservorios hacia el lado venoso, tratando de aumentar el volumen sanguíneo central (volumen sanguíneo contenido en el sistema venoso y el corazón). A su vez, al disminuir la presión hidrostática en el capilar, favorecerá el paso de líquido desde el espacio intersticial al vascular, cooperando en este efecto con el aumento de la presión oncótica que simultáneamente se está produciendo.

Sin embargo, parece difícil poder explicar la bradicardia en el contexto de una estimulación simpática. Recientes investigaciones respecto al control del volumen sanguíneo central y a los efectos circulatorios de una disminución del mismo, hacen recu-

siderar los conceptos clásicos en este sentido. En efecto, el magnífico trabajo de Sjöstrand (192) demuestra que, tanto en la rata como en el hombre, ante una disminución de la volemia, la circulación es deprimida y se produce no sólo una disminución del gasto cardíaco, sino también de la frecuencia cardíaca, evidenciando cómo se producen descargas de impulsos en las vías aferentes vagales al disminuir el volumen sanguíneo central. La bradicardia provocada se transforma en taquicardia si se seccionan los nervios laríngeos superiores, que constituyen, por tanto, la vía aferente vagal desde receptores cardiovasculares intratorácicos. Existirían dos clases de receptores localizados en el lado de llenado del corazón, tanto derecho como izquierdo. Unos se activarían por el aumento del volumen sanguíneo central (receptores de alto nivel) y otros se estimularían por su disminución (receptores de bajo nivel).

De su trabajo puede concluirse la existencia en el hombre de receptores de bajo nivel, que provocando una estimulación vagal, dan lugar a bradicardia y demuestra cómo en algunas ocasiones se puede provocar un accidente hipotensivo brusco con intensa bradicardia e intensa disminución del gasto cardíaco, llegando hasta isquemia cerebral.

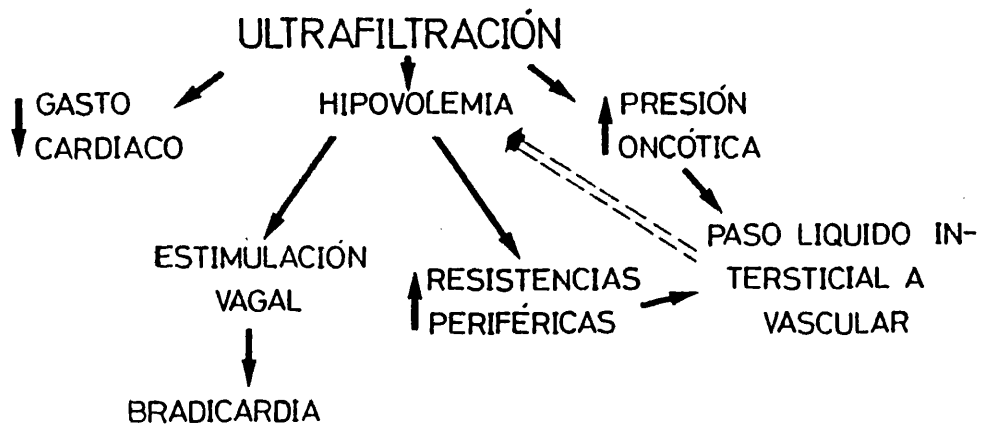
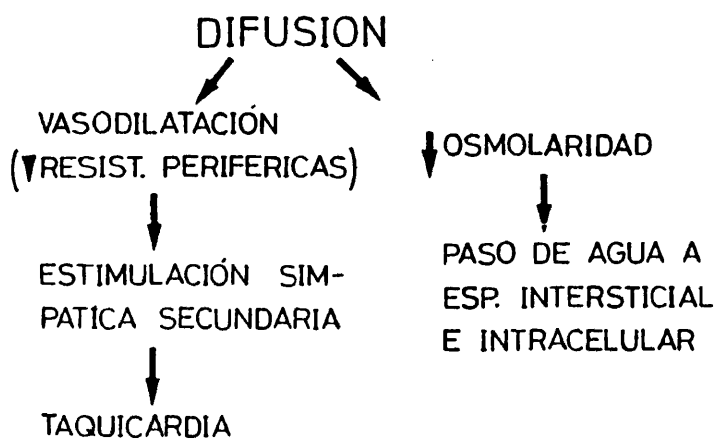
Estos accidentes hipotensivos no pueden dejar de recordarnos las características de los que suceden durante la hemodiálisis convencional.

Aplicando los datos de Sjöstrand a nuestro esquema, podemos concluir que durante la ultrafiltración existe esta activación vaginal, que se manifiesta por bradicardia, y que el aumento de resistencias periféricas y, sobre todo, el aumento de presión oncótica, favoreciendo el paso de líquido del espacio intersticial al vascular, van a hacer que durante la ultrafiltración haya un correcto mantenimiento de la presión arterial.

En la figura 36 A resumimos esquemáticamente los hechos que acabamos de explicar.

En la figura 36 B exponemos los datos ya explicados respecto a las alteraciones provocadas por la difusión aislada: descenso de osmolaridad con paso de agua al espacio intersticial e intracelular y vasodilatación provocada, bien por este mecanismo o por el descenso del potasio extracelular, la elevación del calcio, el efecto vasodilatador del acetato, etc. y como esta vasodilatación origina una estimulación simpática secundaria y taquicardia.

A la vista de nuestra interpretación de los hechos es fácil explicarse que durante la hemodiálisis convencional el sujeto esté predispuesto a la aparición de hipotensión, tanto por la alteración de las fuerzas fisicoquímicas como por las reacciones del sistema nervioso autónomo.

**A****B**

En efecto, al realizar la ultrafiltración simultánea a la difusión durante la hemodiálisis convencional, el aumento de presión oncótica en el plasma se va a ver neutralizado por la disminución de la osmolaridad. A su vez, la vasodilatación favorecerá que, ante una hipovolemia de la misma o de menor cuantía, se pueda producir un accidente hipotensivo. Esto será especialmente llamativo cuando durante la hemodiálisis convencional pueda predominar la estimulación vagal consecutiva a la ultrafiltración, sobre el efecto compensatorio simpático de la vasodilatación provocada por la difusión. En estas circunstancias podemos explicarnos perfectamente el accidente hipotensivo en hemodiálisis con intensa bradicardia que en algunos casos puede provocar una isquemia cerebral con crisis convulsivas.

No creemos que sea preciso explicar la hipotensión en hemodiálisis por una pérdida de catecolaminas circulantes o por un mal funcionamiento del sistema nervioso autónomo. Nuestra conclusión es que en la hemodiálisis convencional estamos realizando dos procesos cuyo efecto, tanto a nivel de movimientos netos de líquidos, hacia o desde el espacio intravascular, se oponen y cuyos efectos sobre la respuesta del sistema nervioso autónomo son también opuestos.

5.3. APLICACIONES CLINICAS

Podemos diferenciar claramente tres tipos de aplicaciones fundamentales:

- a) Situaciones adematosas en pacientes no en hemodiálisis periódica.
- b) En pacientes en hemodiálisis periódicas.
- c) En el tratamiento de las ascitis "intratable".

5.3.1. Situaciones de retención hidrosalina en enfermos no en hemodiálisis periódicas

Como ya hemos hecho notar es en estos pacientes donde hemos obtenido resultados más espectaculares después del fracaso de las terapéuticas habituales.

Las situaciones de retención hidrosalina resistente a diuréticos fundamentalmente van a suceder en pacientes afectados de una nefropatía con importante disminución del filtrado glomerular y también en insuficiencias cardíacas que no responden al tratamiento diurético.

En estas situaciones, la ultrafiltración aislada va a re-

solver el problema de una manera inmediata con una magnífica tolerancia y sin efectos secundarios.

En nuestra casuística, la terapéutica diurética ha sido -
apurada al máximo, pues se han empleado diuréticos de asa
en asociación con antialdosterónicos, y también con la -
perfusión de seroalbumina y manitol. Este tratamiento es=
suficiente en muchos casos para resolver la situación en=
un plazo breve. Sin embargo, cuando existe una resisten -
cia a la misma los recursos terapéuticos clásicos son la
hemodiálisis o la diálisis peritoneal. Esta última con el
inconveniente de una mayor pérdida de proteínas y una li-
mitación en la capacidad de extracción de líquidos.

Como hemos demostrado, la capacidad de extraer líquido -
del organismo durante la ultrafiltración es francamente -
superior a la hemodiálisis y evita los efectos secunda -
rios que ésta puede provocar.

Asaba (147) y Bergström (158) han tratado 9 enfermos de -
características similares a los nuestros y con resultados
muy parecidos. Su trabajo ha sido criticado en un edito -
rial de Lancet (193) por no detallar la terapéutica diuré -
tica empleada, e insistiendo en cómo los modernos diuréti -
cos de asa pueden resolver situaciones similares, espe -
cialmente si se combinan con la perfusión de seroalbúmina.

Nosotros hemos sido de los primeros en emplear furosemina a dosis de hasta 2 gramos en enfermos con insuficiencia renal crónica, observando cómo a estas dosis se obtiene una respuesta diurética. También hemos probado la eficacia del Bumetanide como diurético en insuficiencias renales crónicas avanzadas (195). A pesar de ello, creemos que en numerosos casos, especialmente cuando existe un aclaramiento de creatinina muy disminuído o la presencia de ascitis por una hepatopatía crónica, la respuesta diurética no es suficiente para controlar la situación del paciente.

Por ello, creemos estar en condiciones de afirmar que la ultrafiltración aislada es el método terapéutico más rápido, eficaz, mejor tolerado y, a la vez, el más económico para el tratamiento de estas situaciones.

Tanto es así que en uno de nuestros casos, en el que el efecto de la ultrafiltración tenía una duración limitada y la situación clínica de retención hidrosalina se reproducía al cabo de poco tiempo, hemos instaurado un programa de ultrafiltraciones periódicas.

Es la primera vez que este tipo de terapéutica se refiere en la literatura y se justifica en pacientes de las carac

terísticas del nuestro. Es decir, insuficiencia renal crónica en la que aún no existe indicación para tratamiento con hemodiálisis periódicas y que coexiste con un síndrome nefrótico grave, con intensa hipoproteinemia, retención de sodio y oliguria. En estas circunstancias, a pesar de asociar la terapéutica diurética con la ultrafiltración, los edemas vuelven a reproducirse. No hemos observado los hallazgos de Asaba (147) que en 2 pacientes encuentra una mejor respuesta a la furosemina después de la ultrafiltración.

Tras la iniciación del tratamiento, la función renal se mantiene estable, se ha conseguido mejorar las proteínas plasmáticas, se controla la evolución del peso y fundamentalmente existe una marcada mejoría clínica.

5.3.2. Enfermos en tratamiento con hemodiálisis periódica

Nuestra experiencia en las aplicaciones de la ultrafiltración aislada o de la ultrafiltración-difusión secuencial nos permite afirmar que este esquema terapéutico tiene una serie de indudables aplicaciones en el tratamiento de la insuficiencia renal terminal.

Fundamentalmente, van a venir dadas en lo que respecta al control del balance hidrosalino de estos pacientes. Como hemos demostrado, la ultrafiltración aislada o separada de la difusión es mucho mejor tolerada por los enfermos, lo que nos va a permitir adecuar su balance hidrosalino.

Su aplicación puede ser esporádica, cuando por transgresiones dietéticas o una inadecuada ultrafiltración durante diálisis existe una ganancia de peso excesiva por parte del enfermo, o por existir una situación clínica especial, las ultrafiltraciones en hemodiálisis no son toleradas como sucede durante las pericarditis, tan frecuentes en hemodiálisis, y en los enfermos que presentan ascitis.

En estas circunstancias, la realización de una o varias sesiones de ultrafiltración aislada, intercaladas entre las hemodiálisis o bien el variar el ritmo de hemodiálisis convencional a 3 sesiones de ultrafiltración-difusión secuenciales por semana, nos permiten controlar la situación del enfermo.

Por último, nos encontramos ante el problema de los enfermos con tendencia hipotensiva durante las hemodiálisis. Sin duda, un gran número de enfermos no permiten un adecuado balance hidrosalino por no tolerar ninguna o muy es

casa ultrafiltración durante las sesiones de hemodiálisis convencional. Para su tratamiento, en la literatura, se han sugerido una serie de pautas o estrategias de hemodiálisis. Estas pueden ser: aumentar la concentración del sodio en el baño de diálisis, cambiar el acetato por bicarbonato en el baño de diálisis, utilizar dializadores de menor superficie y por ello menor ultrafiltración, etc. Estas medidas no siempre solucionan el problema de forma adecuada. Al aumentar el sodio en el baño se puede provocar un balance positivo de sodio y nueva ganancia de peso del enfermo o más hipertensión. Utilizar bicarbonato en el líquido de diálisis supone una complicación técnica por la obligada perfusión de CO_2 , para evitar su precipitación. Utilizar dializadores de menor superficie implica también una menor capacidad de aclaramiento de pequeñas y medianas moléculas.

Por todo ello, pensamos que es muy buena estrategia en estos enfermos la utilización de la ultrafiltración aislada o de la ultrafiltración-difusión secuenciales.

En este sentido, proponemos dos esquemas terapéuticos: uno es continuar el programa de hemodiálisis habitual y simultanearlo con un programa de ultrafiltraciones periódicas, con la frecuencia necesaria.

El otro es cambiar el programa de hemodiálisis periódicas por un programa de ultrafiltración-difusión secuencial.

Con cualquiera de estas dos pautas hemos conseguido en nuestros pacientes un adecuado balance hidrosalino, con una buena tolerancia. La hipertensión, cuando es consecuencia de la retención hidrosalina, se controla con esta terapéutica. Los accidentes hipotensivos y las hipotensiones, calambres musculares, cefaleas, vómitos, etc., disminuyen hasta prácticamente desaparecer.

Algunos autores (18, 194) han observado en algunos casos la aparición de hiperpotasemia después de la sesión de ultrafiltración, hecho que nosotros no hemos tenido ocasión de comprobar y que han atribuido a excesiva hemólisis, probablemente durante sesiones muy prolongadas. En nuestra experiencia, el efecto secundario más característico y constante de la ultrafiltración (tanto aislada como realizada antes de la difusión) ha sido la sensación de frialdad por enfriamiento de la sangre en el circuito extracorpóreo. En este sentido, creemos que siempre que la ultrafiltración vaya a prolongarse durante más de 2 horas será conveniente o necesario sumergir el sistema venoso de retorno de la circulación extracorpórea en agua caliente o emplear un simple tubo que rodee concéntricamente al

sistema de sangre y a través del cual se haga circular -
agua caliente.

Es posible que este enfriamiento pueda colaborar a la hemólisis que cause hiperpotasemia cuando se emplee una bomba de sangre de rodillos que comprime el sistema sanguíneo contra una pared rígida. Como hemos expuesto en nuestro método, nosotros empleamos una bomba excéntrica que no comprime el tubo y jamás hemos observado hemólisis ni hiperpotasemia.

5.3.3. Tratamiento de la ascitis

Cuando la ultrafiltración aislada o separada de la difusión no fue suficiente para controlar la ascitis en pacientes en hemodiálisis periódicas con hepatopatía crónica, empleamos la ultrafiltración sanguínea combinada con la extracción del líquido ascítico, su ultrafiltración para concentrarlo en proteínas y su reinfusión a la sangre, directamente en el sistema de retorno de la ultrafiltración sanguínea.

La extracción del líquido ascítico y su reinfusión a la sangre ha demostrado sus efectos beneficiosos tanto en pa

cientes con insuficiencia renal como en cirróticos con ascitis que no responde a la terapéutica diurética habitual (196-201).

Sin embargo, la simple reinfusión del líquido ascítico en la sangre tal como es extraído o después de una ultrafiltración para concentrarlo, siempre tiene una limitación - en la cantidad de líquido con el que vamos a sobrecargar la volemia del paciente.

Por esto, se nos ocurrió la idea de hacer simultánea la - ultrafiltración sanguínea, con lo cual al disminuir la volemia ultrafiltrando la sangre, nos permite la reinfusión de todo el líquido ascítico contenido en la cavidad peritoneal.

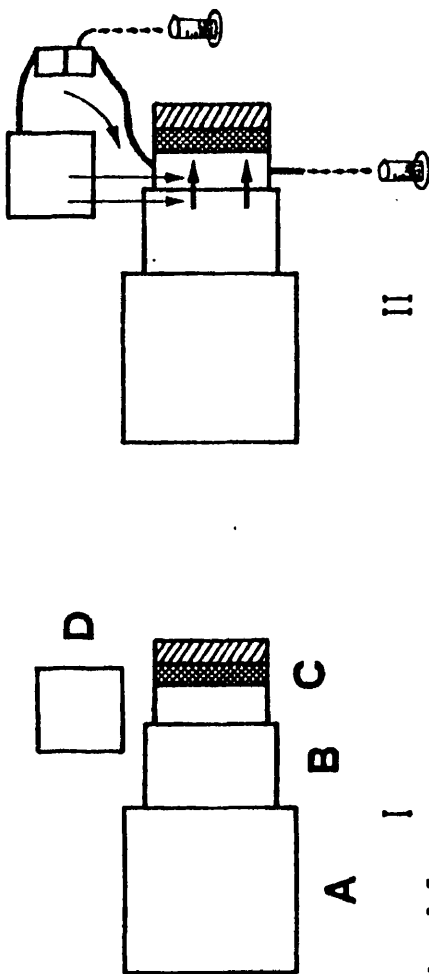
Así lo hemos efectuado en las 16 sesiones que hicimos a - los 3 pacientes de nuestra casuística. En todas las sesiones se vació por completo la cavidad peritoneal.

No creemos que ésta haya de ser la terapéutica de elección para el tratamiento de la ascitis en insuficientes - renales crónicos, pero sí va a ser un recurso cuando haya fracasado la ultrafiltración aislada de la sangre como método exclusivo para la extracción de líquidos.

Del mismo modo, este método puede aplicarse en ascitis in tratables en enfermos cirróticos, aunque no padezcan una= insuficiencia renal orgánica.

Fisiopatológicamente con nuestro método, estamos dando lu gar a la corrección absoluta de todas las anomalías en el reparto de líquidos en el organismo que existen en el ci= rrótico con ascitis.

Al realizar la ultrafiltración de la sangre disminuimos - la volemia y aumentamos su presión oncótica. Este aumento de presión oncótica va a favorecer por sí solo el paso de líquido al espacio vascular y la reabsorción de la asci - tis. Pero simultáneamente estamos extrayendo el líquido - ascítico, lo ultrafiltramos para disminuirlo en volumen y aumentamos así su concentración en proteínas. Este líqui= do rico en proteínas lo reinfundimos a la sangre, con lo= que sumamos un nuevo aumento en la presión oncótica (pro= teínas totales) sanguínea. La disminución de la volemia - por la ultrafiltración sanguínea nos permite reinfundir - este volumen de líquido y el resultado final será haber - hecho desaparecer por completo el tercer espacio, mante - ner una volemia normal y elevar considerablemente la pre= sión oncótica que evitará en lo posible la reproducción - de la ascitis (figura 37).



I

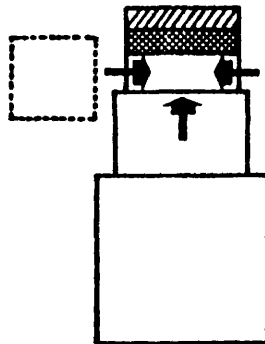
FIGURA 37

I. A: Espacio intracelular. B: intersticial. C: vascular con proteínas y hematíes. D: Líquido ascítico.

II. La UF de la sangre eleva presión oncótica favoreciendo paso de líquido intersticial y ascítico al vascular.

El líquido ascítico además es extraído, concentrado y reinfundido a la sangre.

III. Desaparición total de la ascitis. Elevación de las proteínas plasmáticas, evitando la reproducción de la ascitis.



III

La tolerancia de esta técnica ha sido perfecta y los únicos efectos secundarios han sido, como en la ultrafiltración aislada, la frialdad y la formación de fibrina en el circuito del líquido ascítico, que ha obligado a intercalar varias cámaras atrapaburbujas y que se puede disminuir mediante una pequeña heparinización del líquido ascítico simultánea a su extracción.

6. RESUMEN Y CONCLUSIONES

6. RESUMEN Y CONCLUSIONES

La hemodiálisis periódica, en combinación con el trasplante renal, -
constituyen hoy día el tratamiento de la insuficiencia renal termi -
nal.

El trasplante renal plantea una serie de problemas inmunológicos, por
lo que sólo se consigue con éxito en un porcentaje de los casos y por
ello no ha desbancado a la hemodiálisis, sino que ambas terapéuticas=
se complementan.

La hemodiálisis dista mucho de proporcionar una suplencia funcional -
adecuada al enfermo cuyos riñones han dejado de funcionar. Por ello,=
en los últimos años se han desarrollado una serie de nuevas técnicas=
de depuración extrarenal en el intento de mejorar la eficacia de la -
hemodiálisis.

Podemos decir que la hemofiltración, la hemoperfusión y la ultrafil -
tración-difusión (o ultrafiltración-hemodiálisis secuenciales) consti -
tuyen las líneas de investigación en estos últimos años.

La hemofiltración se basa en la obtención de un ultrafiltrado de la -
sangre en cantidad suficiente (como mínimo 20 litros) para depurar -
sustancias tóxicas tanto de pequeño como de mediano peso molecular y=
lleva consigo la reinfusión de una solución artificial en un volumen=
ligeramente menor para conseguir una disminución de peso.

La hemoperfusión se basa en el empleo de sustancias adsorbentes, fundamentalmente carbón activado, y su utilización en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica viene condicionada porque los adsorbentes no extraen úrea, fósforos, electrolitos ni agua. Por ello, la hemoperfusión debe utilizarse alternada o combinada con la hemodiálisis, con ultrafiltración o bien con otros adsorbentes o enzimas para completar sus efectos.

La hemoperfusión también se ha empleado para regenerar el líquido de diálisis en la hemodiálisis convencional y poder utilizar un pequeño volumen de líquido, camino por el que van las investigaciones sobre un riñón artificial portátil, y para la regeneración del líquido de diálisis en la diálisis peritoneal.

Una posibilidad futura que proponemos consiste en asociar la hemofiltración con la regeneración del hemofiltrado mediante sustancias adsorbentes y su reinfusión a la sangre. Reproduciríamos así la función de una nefrona dando lugar a una ultrafiltración del plasma y, a continuación, realizando un proceso similar a la reabsorción tubular, para una vez regenerado ese ultrafiltrado, reinfundirlo a la sangre con las modificaciones necesarias para conseguir una función de depuración y regulación humoral.

Nuestro trabajo se ha centrado en el estudio de la ultrafiltración-difusión (ultrafiltración-diálisis secuenciales).

Durante la hemodiálisis convencional tienen lugar dos procesos fisiológicos que son la base del tratamiento: la difusión o transporte di fusivo y la ultrafiltración o transporte convectivo.

Por primera vez en la literatura Bergström (132) pone de manifiesto có mo la ultrafiltración, si se realiza separada de la difusión o diálisis, es mucho mejor tolerada por los enfermos.

Habida cuenta de que durante la hemodiálisis el proceso de difusión y el de ultrafiltración son simultáneos y no pueden diferenciarse sus efectos sobre el enfermo, hemos empleado una metodología propia que nos permite separarlos. Con ello el objetivo de nuestro trabajo ha si do estudiar qué variaciones clínicas y analíticas se producen durante la ultrafiltración y durante la difusión, al objeto de conseguir un estudio fisiopatológico de ambos procesos.

En segundo término, hemos pretendido encontrar unas aplicaciones clínicas inmediatas de ambos procedimientos: la ultrafiltración aislada y la ultrafiltración difusión secuenciales.

Para efectuar la ultrafiltración aislada hemos empleado un dializador con la membrana de mayor permeabilidad conocida: el poliacrilonitrilo. Con este dializador, a través de una circulación extracorpórea de sangre, y sin emplear líquido de diálisis (ultrafiltración en seco) conseguimos que al atravesar la sangre dicho dializador de alta per -

meabilidad obtenga un ultrafiltrado del plasma, con lo que podemos ex
traer líquido del organismo en la cantidad que creamos conveniente. -
Hemos comparado la capacidad de ultrafiltración de este dializador de
poliacrilonitrilo con otros dializadores de elevada permeabilidad -
(dializador capilar de 2,5 y 1 m²). El acceso vascular se ha consegui
do mediante una fístula arteriovenosa o doble canulación percutánea -
de la vena cava a través de la vena femoral.

En cada sesión se ha realizado una heparinización general, o regional
si existía riesgo de hemorragias.

Para efectuar la difusión sin ultrafiltración conectamos el dializa -
dor a un riñón artificial de sistema de líquido de diálisis en circui -
to cerrado, que lo hace recircular a través del dializador. Este sis
tema, al ser un volumen absolutamente cerrado de 75 litros, permite -
que se realice difusión sin que exista ningún intercambio de líquido =
entre la sangre y el dializado.

En 3 pacientes con insuficiencia renal terminal y en programa de hemo -
diálisis que además padecían una hepatopatía crónica, se ha realizado
simultáneamente a la ultrafiltración de la sangre, la extracción de -
todo el líquido ascítico de su cavidad peritoneal, haciéndolo recircu -
lar por otro dializador de poliacrilonitrilo, donde se ultrafiltraba.
El líquido ascítico así concentrado se reinfundía a la sangre por el =
sistema de retorno de la ultrafiltración sanguínea. Se ha conseguido =

así disminuir el volumen sanguíneo mediante la ultrafiltración de la sangre y poder reinfundir la totalidad del líquido ascítico, el cual al ultrafiltrarse es concentrado, disminuyendo su volumen y aumentando su tasa de proteínas.

Desde noviembre de 1.976 hasta marzo de 1.979 se han realizado 341 sesiones de ultrafiltración aislada o ultrafiltración-hemodiálisis secuencial en un total de 51 pacientes.

Se han empleado diferentes pautas de tratamiento.

En 22 enfermos se han efectuado 102 sesiones de ultrafiltración aislada. En 23 enfermos se realizaron 195 sesiones de ultrafiltración-hemodiálisis secuencial (ultrafiltración-difusión). En 15 enfermos 22 sesiones de difusión-ultrafiltración y en 4 enfermos, 6 sesiones de difusión sin ultrafiltración. 3 pacientes fueron sometidos a 16 sesiones de ultrafiltración aislada de la sangre combinada con extracción, ultrafiltración y reinfusión del líquido ascítico a la sangre.

A lo largo de esta experiencia hemos podido comprobar que durante la ultrafiltración aislada se obtiene, a partir de la sangre y a través del dializador, un líquido transparente e incoloro, como agua de roca, que fluye a un flujo más o menos intenso, dependiendo de la presión en el circuito sanguíneo y cuyas características serían similares a las de la orina primitiva.

Hemos comparado la capacidad de ultrafiltración del dializador de membrana de poliacrilonitrilo con dializadores capilares, demostrando que el poliacrilonitrilo es superior a los capilares, empleando presiones en el sistema sanguíneo más bajas, con lo que se evitan riesgos de rotura del dializador.

El líquido ultrafiltrado carece de hematíes y proteínas y presenta una composición similar al plasma en lo que respecta a urea, creatinina y osmolaridad. El sodio, potasio, cloro y bicarbonato muestran pequeñas variaciones respecto a la concentración plasmática dependientes de la ausencia de proteínas en el ultrafiltrado y como consecuencia del equilibrio Gibbs-Donnan. Así, la concentración de cloro y bicarbonato son más altas en el ultrafiltrado que en la sangre. El calcio total es considerablemente más bajo. El calcio iónico, medido mediante electrodo selectivo (Orion SS-20) es también significativamente más bajo en el ultrafiltrado que en la sangre. La concentración de fósforo en el ultrafiltrado también es más baja que en la sangre.

El pH del ultrafiltrado es alcalino con una pCO_2 más baja.

Durante las sesiones de ultrafiltración aislada se efectuó una ultrafiltración media de 3.271 ± 1.361 ml. En 2 pacientes se ultrafiltraron en una sola sesión 8.250 y 11.825 ml con una perfecta tolerancia. La ultrafiltración aislada se aplicó a enfermos edematosos que no respondían a terapéutica diurética (furosemida a dosis altas, espirolac-

tona, infusión de seroalbúmina y manitol). En dichos enfermos se consiguió restaurar el balance hidrosalino con la mejoría paralela de su sintomatología, así como controlar la hipertensión dependiente de esta retención de volumen.

En un caso, portador de un síndrome nefrótico por una nefropatía diabética, ha sido preciso repetir las ultrafiltraciones como único modo de poder controlar su balance hidrosalino de tal forma que aunque el paciente posee una función renal que no precisa hemodiálisis periódicas (Ccr 36 ml/min), se ha instaurado un programa de ultrafiltraciones periódicas como método más eficaz para controlar su situación clínica.

La ultrafiltración aislada también se ha efectuado en pacientes en hemodiálisis periódica, intercalando las sesiones de ultrafiltración entre sus sesiones de hemodiálisis convencional. Esto se ha realizado en la mayoría de los enfermos de manera esporádica para conseguir un balance hidrosalino adecuado cuando éste se había alterado por transgresiones dietéticas, por inadecuada ultrafiltración durante la hemodiálisis o por presentar ascitis o pericarditis que hacían imposible la ultrafiltración durante la hemodiálisis.

En 3 pacientes en programa de hemodiálisis periódicas se ha instaurado un programa de ultrafiltraciones periódicas paralelo y simultáneo, es decir, estos pacientes son sometidos a 3 sesiones de hemodiálisis=

convencional a la semana y con una frecuencia variable se efectúa una sesión de ultrafiltración, en la que se extrae el líquido necesario para mantener su peso adecuado.

La ultrafiltración de la sangre, simultánea con la extracción, ultrafiltración y reinfusión de líquido ascítico, se ha efectuado en 16 ocasiones en 3 pacientes, permitiendo en todas las sesiones vaciar por completo la ascitis, sin sobrecarga circulatoria debido a la ultrafiltración sanguínea simultánea.

La presión oncótica se eleva por la ultrafiltración y la reinfusión del líquido ascítico concentrado, y el efecto se ha mantenido durante un tiempo variable (de 1 a 2 meses), repitiendo las sesiones si era necesario.

La ultrafiltración-hemodiálisis secuencial se ha efectuado de manera rutinaria, sustituyendo las hemodiálisis convencionales en 5 pacientes sometidos a hemodiálisis periódicas durante un tiempo superior a 2 meses en cada uno de ellos.

Con esta pauta terapéutica pacientes que no toleraban la ultrafiltración durante hemodiálisis han tolerado perfectamente este tratamiento, manteniendo en ellos un balance hidrosalino correcto, compensando una hipertensión incontrolada por retención hidrosalina, y consiguiendo el control del derrame pericárdico y ascitis cuando la presentaban.

En otros enfermos se han realizado de manera esporádica, sustituyendo la hemodiálisis convencional por ultrafiltración-difusión.

Lo más destacable es la escasa incidencia de síntomas durante la ultrafiltración aislada y la ultrafiltración-difusión comparados con la hemodiálisis. En efecto, pacientes que presentaban hipotensión o accidentes hipotensivos severos durante hemodiálisis, calambres musculares, vómitos, cefáleas, dolor precordial, etc., que impedían la ultrafiltración durante hemodiálisis han tolerado perfectamente la ultrafiltración aislada o la ultrafiltración-difusión.

Es de destacar que la incidencia de síntomas en ultrafiltración aislada es prácticamente nula. En difusión es algo mayor que durante la ultrafiltración, pero significativamente menor que durante la hemodiálisis convencional.

El síntoma más característico durante la ultrafiltración aislada ha sido la sensación de frialdad. Al no existir líquido de diálisis se produce un enfriamiento de la sangre en el circuito extracorpóreo que puede corregirse sumergiendo en agua caliente el sistema de retorno del circuito de la ultrafiltración.

De manera constante durante la ultrafiltración aislada se provoca una disminución de la frecuencia del pulso del enfermo. De manera inver-

sa, durante la difusión aumenta significativamente la frecuencia del pulso, tanto cuando la difusión se realiza después de ultrafiltración como si se realiza antes o si sólo se realiza difusión.

La presión arterial no varía durante la ultrafiltración a pesar de la intensa extracción de líquidos del organismo.

El volumen plasmático, medido con albúmina marcada con yodo 131, disminuye durante la ultrafiltración, pero mucho menos de lo que corresponde a la pérdida de peso efectuada. Durante la difusión se produce una ligera recuperación o aumento del mismo.

La actividad de renina plasmática, medida mediante radioinmunoensayo, en algunos enfermos aumenta durante la ultrafiltración, para disminuir durante la difusión. En otros pacientes no hay variaciones significativas.

Desde el punto de vista analítico, la ultrafiltración provoca un aumento significativo del hematocrito y de las proteínas plasmáticas que descienden ligeramente a lo largo de la difusión. Durante la ultrafiltración no hay variaciones en el sodio, potasio, cloro, creatinina, úrea, osmolaridad, fósforo, pH, $p\text{CO}_2$ ni bicarbonato plasmático. Solamente se produce una elevación del calcio total, no del calcio ionizado, que estaría en relación con el aumento de las proteínas plasmáticas. Por lo que respecta a la difusión, se producen las varia

ciones analíticas habituales en la hemodiálisis, aunque al realizarla después de la ultrafiltración, el hematocrito y las proteínas plasmáticas descienden ligeramente.

El sodio, potasio, creatinina, urea, osmolaridad y fósforo disminuyen significativamente durante la difusión. El pH y el bicarbonato se elevan, así como el calcio.

De nuestra experiencia podemos extraer las siguientes CONCLUSIONES:

- 1.ª Nuestra metodología permite separar la ultrafiltración de la difusión, es decir, el transporte convectivo del transporte difusivo. Son éstos dos procesos que durante la hemodiálisis tienen lugar - de manera simultánea.
- 2.ª Con esta metodología podemos estudiar los efectos de la ultrafiltración y de la difusión por separado y obtener unas aplicaciones clínicas.
- 3.ª El dializador con membrana de poliacrilonitrilo es el más adecuado para la ultrafiltración, puesto que permite conseguir un gran volumen de ultrafiltración con bajas presiones transmembrana, evitando posibles accidentes.

El método de difusión empleando un sistema de líquido de diálisis en circuito cerrado es el más idóneo, puesto que al basarse en un sistema de volúmenes evita la más mínima ultrafiltración.

4.º El líquido ultrafiltrado de la sangre, con membrana de poliacrilo nitrilo, carece totalmente de proteínas y de elementos formes. La concentración de urea y creatinina y su osmolaridad son similares al plasma. Presenta una concentración ligeramente más alta de cloro y bicarbonato como consecuencia de su carencia en proteínas - (efecto Gibbs-Donnan). El calcio es más bajo que el calcio iónico de la sangre. Su concentración en fósforo también es menor y su pH más alcalino por ser más baja la presión parcial de carbónico.

5.º La ultrafiltración provoca:

- a) Elevación de la presión oncótica, sin variación en la osmolaridad. Por ello hay un rápido desplazamiento de líquidos del espacio intersticial al vascular, lo cual se comprueba porque la disminución del volumen plasmático es mucho menor que la cantidad ultrafiltrada.
- b) Disminución de la frecuencia del pulso, sólo explicable por estimulación vagal, similar a la que ocurre cuando se hace una sangría en sujetos en decúbito.
- c) La posible elevación de resistencias periféricas no parece estar mediada por el sistema renina angiotensina.

- d) Pérdida neta de calcio ($1,55 \text{ mEq/l}$ de ultrafiltrado), que se debe tener en cuenta pues favorece el balance negativo del mismo en la insuficiencia renal.

6.ª La difusión provoca:

- a) Disminución de la osmolaridad plasmática, sin variar la presión oncótica, lo que favorecerá el paso de agua al espacio intersticial e intracelular.
- b) Elevación de la frecuencia del pulso, que puede explicarse por vasodilatación (por el acetato, o por el descenso del K, o la elevación del Ca extracelular) con estimulación simpática secundaria.
- c) Sintomatología clínica, molesta para el paciente como consecuencia de los efectos anteriores.

7.ª Durante la hemodiálisis convencional sucede lo siguiente:

- a) La osmolaridad plasmática desciende, oponiéndose al aumento de presión oncótica.
- b) La taquicardia (común durante la hemodiálisis) es consecuencia de la difusión y no de la ultrafiltración, que tiene un efecto bradicardizante.

c) La vasodilatación, provocada por la difusión, impide el aumento compensador de resistencias periféricas, que aparece en la ultrafiltración aislada.

d) Si predomina la estimulación vagal (secundaria a la ultrafiltración) y se suma a la vasodilatación (secundaria a la difusión) puede surgir el accidente hipotensivo en hemodiálisis. A favor de ello va la frecuente presencia de bradicardia en el mismo.

8.º En resumen de las conclusiones 5.º, 6.º y 7.º puede decirse que la ultrafiltración y la difusión provocan unos efectos sobre movimientos netos de líquidos y agua plasmática, y sobre el sistema nervioso autónomo, de carácter opuesto. Por ello, en la hemodiálisis, al realizarse ambos procesos simultáneamente, puede aparecer una sintomatología atribuible a su interferencia, siendo peor tolerada que la ultrafiltración aislada.

9.º La ultrafiltración aislada es el método más rápido, eficaz y bien tolerado de tratar la retención hidrosalina que no responde a diuréticos.

Sus aplicaciones clínicas son:

a) De forma esporádica en 1.º: Enfermos edematosos con insuficiencia renal, y 2.º: Enfermos en tratamiento con hemodiálisis periódica y en retención hidrosalina (por transgresiones dieté-

ticas, inadecuada ultrafiltración en hemodiálisis, pericarditis, ascitis o tendencia hipotensiva).

- b) Programa de ultrafiltraciones periódicas: en 1.º: Enfermos con insuficiencia renal, pero con un filtrado glomerular suficiente para no precisar hemodiálisis, y 2.º: Enfermos en hemodiálisis periódicas, simultaneando éstas con las ultrafiltraciones periódicas.

10.º La ultrafiltración aislada, simultánea con ultrafiltración y reinfusión del líquido ascítico concentrado:

- a) Permite vaciar totalmente la ascitis en cada sesión.
- b) Eleva las proteínas plasmáticas por concentración y por la reinfusión del líquido ascítico rico en proteínas.
- c) Normaliza por completo la distribución de líquidos en el organismo y tiene un efecto duradero.

11.º La ultrafiltración-difusión (ultrafiltración-diálisis secuenciales) constituye una pauta terapéutica alternativa en enfermos tratados con hemodiálisis periódicas en retención hidrosalina o con tendencia hipotensiva y que no toleran ultrafiltración durante las hemodiálisis.

7. BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

1. QUINTON W., DILLARD, D., SCRIBNER, B.H.: Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs. 6: 104. 1.960.
2. WING A.G., BRUNNER F.P., BRINGER H., CHANTLER C., DONCKERWOLCKE R., GURLAND H.J., HATHWAY R.A., JACOBS C.: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, VIII, 1.977. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 15: 3. 1.978.
3. HENDERSON L.W., RESARAB B., MICHAELS A., BLUEMLE L.W.Jr: Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs. 13: 216. 1.967.
4. QUELLHORST E., PLASHUES E. Ultrafiltration: Elimination harnpflichtiger substanzen mit hilfe neuartiger membranen. Aktuelle probleme der dialyse verfahren mid der niereninsuffizinez. Ed. P. v. Dietrich and F. Skrabal. C. Bindernagel Verlag. Friedberg H. p. 216. 1.971.
5. BOSCH J.P., GERONEMUS R., GLADMAN S., LYSAGHT M., KAHN T., von ALBERTINI D.: High flux hemofiltration. Artificial Organs, 2: 339. 1.978.

6. HUFLE M., von HERRATH D., ASMUS G., SCHAEFER K.: The hemofiltration system. Variations of the negative pressure. *Journal of Dialysis*. 1: 567. 1.977.
7. MANN H.: Influences of the site of diluting fluid substitution on hemodiafiltration processing. *Journal of Dialysis*. 1: 559. 1.977.
8. HENDERSON L.W., LIVOTI L.G., FORD C.A., KELLY A.B., LYSAGHT M.J.: Clinical experience with intermittent hemofiltration. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*. 19: 119. 1.973.
9. COLTON C.K., HENDERSON L.W., FORD C.A., LYSAGHT M.J.: Kinetics of hemodiafiltration. I: In vitro transport characteristics of a hollow fiber blood ultrafilter. *J. Lab. Clin. Med.* 85: 355. 1.975.
10. HENDERSON L.W., COLTON C.K., FORD C.A.: Kinetics of hemodiafiltration. II: Clinical characterization of a new blood cleansing modality. *J. Lab. Clin. Med.* 85: 372. 1.975.
11. HENDERSON L.W., SILVERSTEIN M.E., FORD C.A., LYSAGHT M.: Clinical response to maintenance hemofiltration. *Kidney Int.* 7: S-58. 1.975.

12. QUELLHORST E., RIEGER J.; DOHT B., BECKMANN H., JACOB I., KRAFT -
B., MIETZSCH G., SCHELER P.: Treatment of chronic uremia by an ul-
trafiltration kidney. First clinical experience. Proc. Eur. Dial.=
Transplant Assoc. 13: 314. 1.976.
13. QUELLHORST E., SCHUENEMANN B., DOHT B.: Hemofiltration: A new me -
thod of treatment for patients with chronic renal insufficiency. -
10th Annual Contractors Conference. Bethesda. M.D. 1.977.
14. MAN N.K., FUNK-BRENTANO J.L.: L'hémofiltration, nouvelle méthode -
d'épuration extrarénale. Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Ne-
cker. Ed. Flammarion. Paris.p. 387. 1.977.
15. SCHUENEMANN B., QUELLHORST E., DOHT B. Hemofiltration: Clinical as-
pect of the new method of the treatment of chronic renal failure. -
Opuscula Medico-Technica Lundensia XVIII. p.66. Lund. 1.977.
16. SCHNEIDER H., STREICHER E., HACHMANN H., CHMIEL H., von MYLINS U.:
Clinical experience with hemofiltration. Proc. Eur. Dial. Trans -
plant Assoc. 14: 136. 1.977.
17. VANTELON J., LAURIAT F., PERRONE B., JEANNOT P. Hemofiltration: -
Clinical experience of 500 sessions in 9 patients. Opuscula Medi -
co-Technica Lundensia XVIII. p. 87. Lund. 1.977.

18. KOTT K.P.: Hemofiltration. Nephron. 20: 65. 1.978.
19. QUELIHORST E., SCHUENEMANN B., BORGHARDT J.: Clinical and technical aspects of hemofiltration. Artificial Organs. 2: 334. 1.978.
20. HENDERSON L.W.: Current status of hemofiltration. Artificial Organs. 2: 120. 1.978.
21. SCHAEFER K., von HERRATH D., ASMUS G., OFFERMANN G.: Chronic hemofiltration. A report on 2,500 treatments. Abstracts. VII International Congress of Nephrology. p. S-4. Montreal. 1.978.
22. STREICHER E., SCHNEIDER H., KNODLER U.: Maintenance hemofiltration. Kinetics and clinical response. Abstracts. VII International Congress of Nephrology. S-5. Montreal. 1.978.
23. RIEGER J., QUELIHORST E., LOWITZ H.D., KONG R.G., SCHELER F.: Ultrafiltration for the removal of middle molecules in uremia. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 11: 158. 1.974.
24. SILVERSTEIN M.E., FORD C.A., LYSAGHT M.J., HENDERSON L.W.: Response to rapid removal of intermediate molecular weight solutes in uremic man. Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs. 20: 614. 1.974.

25. QUELLHORST E., SCHUENEMANN B., DOHT B.: Hemofiltration. A new method for the purification of blood. Artificial Organs. 2: 83. 1.978.
26. MAN N.K., DI GIULIO S., ZINGRAFF J., DRUEKE T., JUNGERS P., FUNK BRENTANO J.L.: Solute kinetics of hemofiltration in uremic patients. Abstracts. VII International Congress of Nephrology. S-23. Montreal. 1.978.
27. QUELLHORST E., DOHT B., SCHUENEMANN B.: Hemofiltration: Treatment of renal failure by ultrafiltration and substitution. Journal of Dialysis. 1: 529. 1.977.
28. QUELLHORST E., SCHUENEMANN B.: Metabolic and hemodynamic aspects of hemofiltration. Dialysis and Transplantation. 7: 369. 1.978.
29. HENDERSON L.W., LILLEY D.J., FORD C.A., STONE R.A.: Hemofiltration. Journal of Dialysis. 1: 211. 1.977.
30. VON HERRATH D., SCHAEFER K., HUFLER M., ASMUS G., HENSEL A.: Clinical aspects of hemofiltration. Journal of Dialysis. 1: 545. 1.977.
31. QUELLHORST E., SCHUENEMANN B., DOHT B.: Treatment of severe hypertension in chronic renal failure by hemofiltration. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 14: 129. 1.977.

32. SCHUENEMANN B., GIRNDT J., QUELLHORST E.: Hemofiltration as a treatment for "dialysis-resistant" hypertension and hypotensive hy-
perhydration. Journal of Dialysis. 1: 575. 1.977.
33. HENNING H.V., BALUZEK E.: Lipid metabolism in uremia: Effect of re-
gular hemofiltration and hemodialysis treatment. Journal of Dialy-
sis. 1: 595. 1.977.
34. BECKMANN H., OSSENKOP C., QUELLHORST E.: Changes in peripheral ner-
ve function with long term hemofiltration treatment. Journal of -
Dialysis. 1: 585. 1.977.
35. KRAMER P., MATHAEI D., ARNOLD R., EBERT R., KOBERLING D., MAC IN -
TOSH C., SCHWIN E., SCHELER P., LUDWIG H., REICHEL J., SPITELIA G.
Changes of plasma concentration and elimination of various hormo -
nes by hemofiltration. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 14: 144
1.977.
36. MATHAEI D., KRAMER P., LANGESCHIED C., MAC INTOSH C., SCHWIN G., -
EBERT R., ARNOLD R., SCHANDER G., SCHELER P.: Elimination of hormo
nes throught hemofiltration. Journal of Dialysis. 1: 641. 1.977.
37. KRAMER P., MATHAEI D., FUCHS C., ARNOLD R., EBERT P., MAC INTOSH -
C., SCHANDER P., SCHWINN G., SCHELER P., LUDWIG H., REICHEL J., -
SPITELIER G.: Assessment of hormone loss through hemofiltration. -
Artificial Organs. 2: 128. 1.978.

38. VON HERRATH D., SCHAEFER K., HUFLER M., OFFERMANN G., ASMUS G.: -
Chronic hemofiltration: Some clinical experiences, with special re-
gard to PTH and 25 - OH - vitamin D. Opuscula Medico-Technica Lun-
densia XVIII. p. 80. Lund. 1.977.
39. SCHAEFER K., OFFERMANN G., VON HERRATH D., ASMUS G., HUFLER M.: Pa-
rathyroid hormone, 25 - OH - vitamin D and Digoxin levels in pa -
tients treated by chronic hemofiltration. Journal of Dialysis 1: -
619. 1.977.
40. LEBER H.W., WIZEMANN V., GOUBEAUD G., RAWER P., SCHUTTERLE G.: Si-
multaneous hemofiltration / hemodialysis: an effective alternative
to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment -
of uremic patients. Clin. Nephrol. 9: 115. 1.978.
41. LEBER H.W., WIZEMANN V., GOUBEAUD G., RAWER P., SCHUTTERLE G.: He-
modiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventio-
nal hemodialysis. Artificial Organs. 2: 150. 1.978.
42. IATZIDIS H.: A convenient hemoperfusion microapparatus over char -
coal for the treatment of endogenous and exogenous intoxication. -
Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 1: 83. 1.964.
43. DUNEA G., KOLPP W.J.: Clinical experience with the Iatzidis char -
coal artificial kidney. Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs. -
11: 178. 1.965.

44. WALKER J.M., DENTI E.: Evaluation and selection of activated carbon for hemoperfusion. *Dialysis and Transplantation*. 6. jun. 77: 29 1.977.
45. MUIRHEAD E., REID A.F.: A resin artificial kidney. *J. Lab. Clin. Med.* 33: 841. 1.948.
46. LEBER H.W., NEUBAUSER M., GOUBEAUD G.: Hemoperfusion in uremic patients. *Opuscula Medico Technica Lundensia XVIII*. p. 128. Lund. 1.977.
47. WALKER J.M., DENTI E., WAGENEN R.V., ANDRADA J.D.: Evaluation and selection of activated carbon for hemoperfusion. *Kidney Int.* 10: S-320. 1.976.
48. ROSEBAUM J.L., KRAMER M.S., RAJA R.: Resin hemoperfusion for acute drugs intoxication. *Arch. Int. Med.* 136: 262 1.976.
49. TON H.Y., HUGHES R.D., SILK D.B.A., WILLIAMS R.: Albumin coated Amberlite XAD-7 resin for hemoperfusion in acute liver failure. *Artificial Organs*. 3:20. 1.979.
50. HAGSTAM K.E., LARSSON L.E., THYSELL H.: Experimental studies on charcoal hemoperfusion in phenobarbital intoxication and uremia including histological findings. *Acta Med. Scand.* 180: 593. 1.966.

51. DE MYTTENAERE M.H., MAHER J.F., SCHREINER G.E.: Hemoperfusion -
through a Charcoal column for glutethimide poisoning. Trans. Amer.
Soc. Artif. Intern. Organs. 13: 190. 1.967.
52. WINCHESTER J.F., MAC KAY J.M., FORBES CH.D., COURTNEY J.M., GIL -
CHRIST T., PRENTICE C.R.M.: Hemostatic changes induced in vitro by
hemoperfusion over activated charcoal. Artificial Organs 2: 293. -
1.978.
53. CHIANG T.M.S.: Semipermeable micro capsules. Science. 146: 524. -
1.964.
54. CHIANG T.M.S.: Artificial cells. Charles C. Thomas. Springfield. -
Illinois 1.972.
55. CHANG T.M.S.: Artificial cells in 1.977. The Intern. J. Artif. Or-
gans. 1: 35, 1.978.
56. CHANG T.M.S.: A 1.978 perspective of hemoperfusion. Artificial Or-
gans 2: 359. 1.978.
57. CHANG T.M.S.: Semipermeable aqueous microcapsules (artificial -
cells) with emphasis on experiments in an extracorporeal shunt sys-
tem. Trans. Am. Soc. Artif. Organs. 12: 13. 1.966.

58. CHANG T.M.S., MALANE N.: The development and clinical use of semi-permeable microcapsules (artificial cells) formed by membrana coated activated charcoal. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 16: 141. 1.970.
59. CHANG T.M.S.: Microencapsulated adsorbent hemoperfusion for uremic intoxication and hepatic failure. Kidney. Int. 7: S-387. 1.975.
60. MARTIN A.M., GIBBINS J.K., JONSSON E., TRINDER P.: Artificial Organs. p. 196. Mac Millan Press Ltd. 1.977.
61. COURNEY J.M., FALKENHAGEN D., HOLTZ M., SCHMIDT R., KLINKMANN H.: Polymer coatings for hemoperfusion over activated carbon. Artificial Organs. 2: 314. 1.978.
62. YATZIDIS H.: Advantages of a new heparin-grafted blood charcoal depurator. Dialysis and transpl. 7: 373. 1.978.
63. DAVIS T.A.: Activated carbon fibers in hemoperfusion devices. Kidney Int. 7: S-406. 1.975.
64. NOSE Y., MALCHESKI P.S., CASTINO F., KOSHINO I., SCHEUCHER K., NOKOFF R.: Improved hemoperfusion systems for renal hepatic support. Kidney Int. 10: S-244. 1.976.

65. MALCHESKI P.S., PIATKIEWICZ W., VARNES W.G., ONDERCIN L., NOSE Y.:
Sorbent membranes: device desings, evaluations and potential appli
cations. Artificial Organs 2: 367. 1.978.
66. GURLAND H.J., FERNANDEZ J.C., SANTLIEBEN W., CASTRO L.A.: Sorbent -
membranes in a conventional dialyser format. Artificial Organs. -
2: 372. 1.978.
67. HILL J.B., PALAIA F.L., MAC ADAMS L., PALMER P.J., SKINNER J.T., -
MARET S.M.: The rationale for fixedbed charcoal in hemoperfusion.=
Kidney Int. , 10: S-328. 1.976.
68. WINCHESTER J.F., GELFAND M.C., KNEPSHIELD J.H., SCHREINER G.E.: -
Present and future uses of hemoperfusion with sorbents. Artificial
Organs. 2: 253. 1.978.
69. WINCHESTER, J.F., GELFAND M.C., KNEPSHIELD J.H., SCHREINER G.E.: -
Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs-update. Trans.Am.
Soc. Artif. Intern. Organs. 23: 762. 1.977.
70. VALE, J.A., REES A.J., WIDDOP.B., GOULDING R.: Use of charcoal hae
moperfusion in the management of severely poisoned patients. Br -
Med J. 1:509. 1.975.

71. BARBOUR B.H.: Fixed bed charcoal hemoperfusion device in the treatment of drug overdose and chronic renal failure. Artificial Kidney Artificial Liver, and Artificial Cells. T.M.S. Chang, ed., Plenum Press, New York, p.209. 1.978.
72. TRAFFORD J.A.P., JONES R.H., EVANS R., SHARP P., SHARPSTONE P., - COOK, J.: Haemoperfusion with R-004 Amberlite resin for treating - acute poisoning. Br Med J, 2: 1435, 1.977.
73. CHANG, T.M.S., COFFEY, J.F., LISTER C., TAROY E., STARK A.: Methaqualone, methyprylon, and glutethimide clearance by the ACAC microcapsule artificial kidney: in vitro and in patients with acute intoxication. Trans Am. Soc. Artif. Intern Organs, 19:87. 1.973.
74. GELFAND M.C., WINCHESTER J.F., KNEPSHIELD J.H., HANSON K.M., COHAN S.L., STRAUCH B.S., GEOLY K.L., KENNEDY A.C., SCHREINER G.E.: Charcoal hemoperfusion in severe drug overdosage. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 23:599. 1.977.
75. VALE, J.A., GOULDING R.: The use of an acrylic hydrogel coated - charcoal haemoperfusion system in the treatment of severely poisoned patients. Proc Eur Soc Artif Organs, 1:94. 1.974.

76. HAMPEL G., WISEMAN H., WIDDOP B., GOULDING R.: Acute poisoning due to hypnotics. The role of haemoperfusion in clinical perspective. = Abst Eur Poison Control Ctr Meets, p.2. 1.978.
77. VOLANS G.N., VALE J.A., CROME P., WIDDOP B., GOULDING R.: The role of charcoal haemoperfusion in the management of acute poisoning by drugs. Artificial Organs. R.M. Kenedi, J.M. Courtney, J.D.S. Gay - lor, T. Gilchrist, eds., MacMillan Press, London, p.178. 1.977.
78. WINCHESTER J.F., TILSTONE W.J., EDWARDS R.O., GILCHRIST T., KENNEDY A.C.: Hemoperfusion for enhanced drug elimination—a kinetic analysis in paracetamol poisoning. Trans Am Soc Artif Intern Organs, - 20:358, 1.974.
79. WINCHESTER J.F., GELPAND M.C., TILSTONE W.J.: Hemoperfusion in - drug intoxication: clinical and laboratory aspects. Drug Metab Rev 8:69, 1.978.
80. GIBSON T.P., LUCAS S., NELSON H., ATKINSON A.J., OKITA G., IVANO - VICH P.: Resin removal of digoxin from dogs. Trans Am Soc Artif In - tern Organs, 23:606. 1.977.
81. DAVIDSON W.D., ISACOFF W.H., BLOCK J.B.: Methotrexate "escape" - using charcoal hemoperfusion. Abst ASAIO, 6:16, 1.977.

82. GIBSON T.P., GREICH S.D., KRUMLOVSKY P.A., IVANOVICH P., GONCZY C.
Hemoperfusion for metotrexate removal. Clin Pharm Ther, 23:351, -
1.978.

83. DJERASSI I., CRESSELKA W., KIM J.S.: Removal of methotrexate by -
filtration adsorption using charcoal filters or by hemoperfusion. -
Cancer Treat Rep, 6:751, 1.977.

84. RAHMAN A., WINCHESTER J.F., KESSLER A., SLAVIK M., SCHEIN P.: Sor-
bent removal of anticancer drugs. Proc Am Assoc Cancer Res, 19:223
1.978.

85. GELFAND M.C.: Charcoal hemoperfusion in treatment of drug overdo -
safl. Dialysis and Transpl. 6:9. Aug. 1977.

86. GARCIA PEREZ J.J., REDONDO RODRIGUEZ M., TORRES RAMIREZ A., MENDEZ
PEREZ M.L., MACEIRA CRUZ B., BUENO GOMEZ J.: Hemoperfusion a tra -
ves de adsorbentes. Rev. Clin. Españ. 152: 331. 1.979.

87. MARTIN A.M., GIBBINS J.K., ODURO-DOMINAH A., HERBERT R.: Clinical -
experience with cellulose coated carbon hemoperfusion. Opuscula Mé
dico técnica Lundensia XVIII, p.120. Lund. 1.977.

88. BARBOUR B.H., LA SETTE A.M., KOFFLER A.: Fixed bed charcoal hemo -
perfusion for the treatment of drug overdosage. *Kidney Int.* 10: -
S-333. 1.976.
89. GOULDING R.: Experience with hemoperfusion in drug abuse. *Kidney -*
Int. 10: S-338. 1.976.
90. ROSENBAUM J.L., KRAMER M.S., RAJA R., WINSTEN S., DALAL F.: Hemo -
perfusion for acute drug intoxication. *Kidney Int.* 10: S-341. -
1.976.
91. HAMPEL G., WIDDOP B., GOULDING R.: Absorptive capacities of hemoper -
fusion devices in clinical use. *Artificial Organs.* 2:363. 1.978.
92. TIJSSSEN J., BAUTJES A., van DOORN A.W.J., FEIJEN J., van DIJK B.,
VOUK C.R., DIJKHUIS I.C.: A hemoperfusion column based on activa -
ted carbon granules coated with an ultrathin membrane of cellulose
acetate. *Artificial Organs.* 3:11. 1.979.
93. OULES R., ASABA H., NEUHAUSER M., KAHIEL U.Y., BAEHRENDTZ S., GUN-
NARSSON B., BERGSTROM J., FURST P.: Hemoperfusion and removal of -
endogenous uremic middle molecules. *Artificial Kidney. Artificial -*
liver and Artificial cells. T.M.S. Chang, ed., Plenum Press, New -
York, p. 153, 1.978.

94. CHANG T.M.S.: Hemoperfusion over microencapsulated adsorbent in a patient with hepatic coma. *Lancet* 2: 1.371, 1.972.
95. WILLIAMS R., MURRAY-LYON I.M. eds: Artificial Liver Support. Pitman Medical Publishing. Co. Ltd. Tunbridge Wells. England p. 367. 1.975.
96. KENNEDY R.M., COURTNEY J.M., GAYLOR J.D.S., GILCHRIST R. eds: Artificial Organs. Mac Millan Press, London, p. 450, 1.977.
97. CHANG T.M.S. ed.: Artificial kidney, Artificial liver, and Artificial Cells. Plenum Press, New York, p. 316, 1.978.
98. CHANG T.M.S.: Hemoperfusion alone and in series with ultrafiltration or dialysis for uremic, poisoning and liver failure. *Kidney Int.* 10: S-305. 1.976.
99. ODAKA M., TAHATA Y., KOBAYASHI H., NOMURA Y., SUMA H., HIRASAWA H., SATO H.: Clinical experience of head shaped charcoal hemoperfusion in chronic renal failure and fulminant hepatic failure. Artificial kidney, Artificial liver, Artificial cells. T.M.S. Chang, ed. Plenum Press, New York, p. 79, 1.978.

100. AMANO I., KANO H., TADAHIRA H., YAMAMOTO Y., ITOH K., IWATSUDI S., MAEDA K., OHTA K.: Hepatic assist system using bead type charcoal. Artificial Kidney, artificial liver, artificial cells. T.M.S. - Chang, ed. Plenum Press, New York, p. 89. 1.978.
101. GELFAND M.C.: Georgetown experience in charcoal hemoperfusion. Artificial kidney, artificial liver, artificial cells. T.M.S. Chang, ed., Plenum Press, New York, p. 117, 1.978.
102. CHIRITO E., REITER B., LISTER C., CHANG T.M.S.: Artificial liver: The effect of ACAC microencapsulated charcoal hemoperfusion on - fulminant hepatic failure. Artificial organs. 1,76 1.977.
103. BERK P.D., SCHARSCHMIDT B.F., MARTIN J.F., PLOTZ P.H.: Artificial support systems for liver failure. Kidney Int. 10: S-233. 1.976.
104. GELFAND M.C., KNEPSHIELD J.H., COHAN S., RAMIREZ B., SCHREINER G. E.: Treatment of hepatic coma with hemoperfusion through polyacri- lamide hydrogel-coated charcoal. Kidney Int. 10: S-239. 1.976.
105. WAGEMAKER H., CADE R.: The use of hemodialysis in chronic schizo- phrenia, Am.J. Psychiatry 134: 6. 1.977.

106. TERMAN D.S., TANEL T., PETTY D., RACIC M.R., BUFFALVE G.: Specific removal of antibody by extracorporeal circulation over antigen immobilized in collodion charcoal. Clin. Exp. Immunol. 28: 180. 1.977.
107. DENTI E., WALKER J.M.: Hemoperfusion: Actual situation and perspectives. Opuscula Medico Technica Lundensia XVIII. Lund. 1.977.
108. CHANG T.M.S.: Novel approaches in artificial kidney, artificial liner and detoxification. Abstracts from the McGill Artificial Organs research Unit International Symposium. Dialysis and Transpl. 6 p. 20. Aug. 1.977.
109. CHANG T.M.S., CHIRITO E., BARRE D., COLE C., LISTER C., RESURRECTION E.: Clinical evaluation of the clearances profiles of a portable, compact, dialysate free system incorporating microencapsulated charcoal hemoperfusion for blood purification with ultrafiltration for fluid removal. J. Dialysis 1: 239. 1.977.
110. CHANG T.M.S.: Criteria, evaluation and perspectives of various microencapsulated charcoal hemoperfusion systems. Dialysis and Transpl. 6:50. Jul. 1.977.

111. CHANG T.M.S., GONDA A., DIRKS J.; MALAVE N.: Clinical evaluation of chronic intermittent or short-term hemoperfusion in patients with chronic renal failure using semipermeable microcapsules (artificial cells) formed from membrana coated activated charcoal. - Trans Am Soc. Artif. Intern. Organs, 17: 246. 1.971.
112. CHANG T.M.S., MICHELSEN M., COPPEYZ J.F., STARK K.: Serum middle molecules levels in uremic during long-term intermittent hemoperfusion with the ACAC (coated charcoal) microcapsule artificial kidney. Trans Am Soc. Artif. Intern. Organs. 20: 364 1.974
113. WINCHESTER J.F., RATCLIFFE J.G., CARLYLE E., KENNEDY A.C.: Solute aminoacid and hormone changes with coated charcoal hemoperfusion in uremia. Kidney Int. 14:74. 1.978.
114. GUNDERMANN K.J., LIE T.S.: The problem of competition in charcoal hemoperfusion. Dialysis and Transpl. 7:1164. 1.978.
115. CHANG T.M.S., CHIRITO E., BARRE P., COLE C., HEWISH M.: Clinical performance characteristics of a new combined system for simultaneous hemoperfusion-hemodialysis-ultrafiltration in series. Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs. 21:502. 1.975.
116. WINCHESTER J.F., APILIGA M.T., MAC KAYS M., KENNEDY A.C.: Hemodialysis with charcoal hemoperfusion. Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc. 12:526. 1.976.

117. DUNEA G., RIZIR T.H., MANIDANI B.H., ARICANIA H.J., MAKURKAR S.D.
Charcoal hemoperfusion and combination dialysis hemoperfusion in= chronic renal failure. Trans Amer Soc Artif Intern Organs 22:5. - 1.976.
118. MALCHESKI P.S., SUROVY R.M., NOSE Y.: The charcoal coil. A dialy= sis dialisate regeneration system. Kidney Int. 10:S-296. 1.976.
119. GORDON A., LEWIN A., MARAUTZ L.B., MAXWELL M.H.: Sorbent regenera= tion of dialisate. Kidney Int. 10:S-277. 1.976.
120. KOLFF W.J.: Exponential growth and future of artificial organs. - Artificial Organs. 1:8. 1.977.
121. KOLFF W.J.: Artificial organs: Land marks of the past and pros = pects for the future. Trans Amer Soc Artif Intern Organs. 23:1. - 1.977.
122. MAN N.K., DRUEKE T., BECKER A., ZINGRAFF J., JUNGERS D., FUNK = BRENTANO J.L.: Clinical use of oxystarch. Kidney Int. 10: S-269 - 1.976.
123. GIORDANO C., EXPOSITO R., PLUIRO M.: Further studies with oxys = tarch. Kidney Int. 10:S-266. 1.976.

124. SHALDON S., BEAN M.C., CLARET G., DESCHODT G., OULES R., RAMPEREZ P., MION H., MION C.: Hemofiltration with sorbent regeneration of ultrafiltrate: First clinical experience in end stage renal failure. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 15:220. 1.978.
125. SHALDON S., BEAN M.C., CLARET G., DESCHOT G., MIN H., OULES R., - RAMPEREZ P., MION C.: Sorbent regeneration of ultrafiltrate as a long-term treatment of end-stage renal failure. Artificial Organs 2:343. 1.978.
126. NOSE Y.: The artificial kidney. The C.V. Mosby Co. Saint Louis, - p. 10. 1.969.
127. HENDERSON L.W.: Hemodialysis: rationale and physical principles. - En: The kidney. Ed.: Brenner B.M. and Rector F.C. W.B. Saunders Co. p. 1.643. 1.976.
128. JUNGERS P., ZINGRAFF J., MAN N.K., DRUEKE T., TARDIEU G.: The - essentials in hemodialysis. The Tardieu series. Martins Nijhoff - Medical division. 1.978.
129. KHANA R., POPOWNIAK K.L., MAGUNSSON M.D., NAKAMOTO S.: Control of ascites in patient on chronic hemodialysis by modified ultrafiltration using a Dow hollow fiber capillary kidney (DHFCCK). Trans. Ame. Soc. Artif. Intern. Organs. 19(2):31. 1.973.

130. ING T.S., ASHBACH D.L., KANTER A., OYAMA J.M., ARMBRUSTER K.F.W.,
MERKEL F.K.: Fluid removal with negative pressure hydrostatic ultrafiltration using a partial vacuum. *Nephron* 14:451. 1975.
131. KIM K.E., NEFF M., COHEN B., SOMERSTEIN M., CHINITZ J., ONESTI G.,
SWARTZ C.: Blood volume changes and hypotension during hemodialysis. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*. 16:508. 1970.
132. BERGSTROM J., ASABA H., FURST P., OULES R.: Dialysis ultrafiltration and blood pressure. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* 13: 293. 1976.
133. ASABA H., BERGSTROM J., FURST P., LINDH K., MION C., OULES R., -
SHALDON S.: Sequential ultrafiltration and diffusion as alternative to conventional hemodialysis. *Proc. Clinical Dialysis and Transplant Forum*. 1976.
134. SHALDON S., ASABA H., CASTENFORS J., FURST P., BERGSTROM J.: Ultrafiltration and ultradiffusion: Technique and application. *Opuscula Medico Technica Lundensia XVIII*. P. 10. Lund. 1977.
135. SILVERSTEIN M.E., FORD C.A., LYSAGHT M.J., HENDERSON L.W.: Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. *New Engl. J. Med.* 291:747. 1974.

136. ROBINSON B.H.B., HAWKING J.B.: Preface Proc. Eur. Dial. Trans -
plant Assoc. 15. 1.978.

137. CAMBI V., SANAZZI G., ARISI L., BIGNARDI L., BRUSCHI G., ROSSI E.,
MIGONE L.: Short dialysis schedules (SDS): Finally ready to beco-
me a routine? Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc. 11:112. 1.974.

138. SIALDON S., SILVA H., POMEROY J., RAE A.I., ROSEN S.M.: Percuta -
neous femoral venous catheterization and reusable dialysers in the
treatment of acute renal failure. Trans. Amer. Soc. Artif. Intern
Organs. 10:133. 1.964.

139. JONES E.O., WARD M.K., HOENICH N.A., KERR D.N.S.: Separation of -
dialysis and ultrafiltration. Does it really help? Proc. Eur. -
Dial. Transplant Assoc. 14:160. 1.977.

140. BYROM N.J., BAKER F., WALLS J.: Some observations on the use of -
high ultrafiltration in hemodialysis. Opuscula Medico Technica -
Lundensia XVIII, p. 33. Lund. 1.977.

141. ZUCHELLI P., CATIZONE L., DEGLI ESPOSTI E., FUSAROLI M., LIGABUE=
A., ZUCCALA A.: Influence of ultrafiltration on the plasma renin=
activity and the adrenergic system. Op. Med. Tech. Lund. XVIII. -
p. 41. Lund. 1.977.

142. LINGAARD P., NIELSEN B.: Rapid fluid extraction with the gambro: ultradiffuser. Artificial Organs 2:134. 1.978.
143. SHINABERGER J.H., BRANTBAR N., MILLER J.H., GARDNER P.W.: Successful application of sequential hemofiltration followed by diffusion dialysis with standard dialysis equipment. Trans Amer Soc Artif Intern Organs 24:677. 1.978.
144. IVANOVICH P., CARLSON P., DEL GRECO F.: Sequential ultrafiltration-Hemodialysis. Dialysis and transpl., 7:1.077. 1.978.
145. AKBAR S., GRONDIN G., SCHANERTE J., ZASUWA G., PARNELL S., RILEY R., KAUFFMAN D., CRUZ C., LEVIN N.W.: Fluid removal during hemodialysis: wich method?. Trans Amer Soc Artif Intern Organs 24:667 1.978.
146. CHEN W.T., CHAIGNON M., OMVIK P., TARAZI R.C., BRAVO E.L., NAKAMOTO S.: Hemodynamic studies in chronic hemodialysis patients with hemofiltration/ultrafiltration. Trans Amer Soc Artif Intern Organs 24:682. 1.978.
147. ASABA H., BERGSTON J., FURST P., SHALDON S., WIKLUND S.: Treatment of diuretic resistant fluid retention with ultrafiltration. Acta Med Scand 204:145. 1.978.

148. HENDERSON L.W.: Ultrafiltration. En: Replacement of renal function by dialysis. Ed. por Drukker W. Parsons K. y Maher J.F. Martins - Nijhoff. Medical Division p. 135. La Haya 1.978.
149. DORSON W.J., PIZZICONI V., FERDMAN M.H., SIZTO C.N.: Quantitation= of membrane-proteinsolute interactions during ultrafiltration. - Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs. 24:155. 1.978.
150. HOLLAND F.F., KLEIN E., WENDT R.P., EBERLE K.: Rejection of solu - tes by hemodialysis/hemofiltration membranes. Trans. Amer. Soc. Ar - tif. Intern. Organs. 24:662. 1.978.
151. BAIER R.E., AKERS C.K.: Blood surface interactions. Trans. Amer. - Soc. Artif. Intern. Organs. 24:770. 1.978.
152. CONCEICAO S.C., WEIGHTMAN D., SMITH P.A., LUÑO J., WARD M.K., - KERR D.N.S.: Serum ionized calcium concentration measurement ver - sus calculation. Brit. Med. J., 1:1.103. 1.978.
153. LOCATELLI F., CONSTANZO R., DI FILIPPO S., PEDRINI S., MARAI P., - IOZZI C., PONTI R., SPORZINI S., REDAELLI B.: Ultrafiltration and= high sodium concentration dialysis. Pathophysiological correlation. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 15:253. 1.978.

154. DUNCAN P.H., SAVORY J., GITELMAN H.J.: Effects of hemodialysis on proteinbound calcium. *Kidney Int.* 15:283. 1.979.
155. BERGSTROM J.: Ultrafiltration without dialysis for removal of fluid and solutes in uremia. *Clin. Nephrol.* 9:156. 1.978.
156. BERGSTROM J.: Changes in blood pressure and hemodynamics during ultrafiltration and dialysis. *Dialysis and Transp.* 7:1.087. 1.978.
157. BERGSTROM J.: Changes in blood pressure and hemodynamics during ultrafiltration and dialysis. *Seminaires d'uro Nephrologie. Pitie Salpetriere. Masson et Cie. Ed. p. 155. Paris 1.978.*
158. BERGSTROM J.: Ultrafiltration with simultaneous dialysis for removal of excess fluid. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* 15: 260. 1.978.
159. POGLITSCH H., WALLER J., HOLZER H., KENNER TH., LEOPOLD H., HINGHOFER-SZALKAY M.: Relationships between hemodynamic and blood volume regulation during hemodialysis and hemofiltration. *Opuscula Medico Technica Lundensia XVIII*, p. 56. Lund. 1.977.
160. POGLITSCH H., HOLZER H., WALLER J., PRISTANTZ H., LEOPOLD H., KATSCHNIGG H.: The cause of inadequate hemodynamic reactions during ultrafiltration. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* 15: 245. 1.978.

161. ROUBY, J.J., ROTTEMBOURG J., DURANTE J.P., BASSET J.Y., LEGRAIN M.
Importance of the plasma refilling rate in the genesis of hypovolemic hypotension during regular dialysis and controlled sequential ultrafiltration hemodialysis. Proc Eur Dial Transplant Assoc= 15:239. 1.978.
162. STILLER S., MANN H., GURICH W.: Theoretical aspects of various ultrafiltration methods in artificial kidney therapy. Artificial Organs 2:137. 1.978.
163. WILKINSON R., BARBER S.G., ROBSON V.: Cramps thirst and hypertension in hemodialysis patients. The influence of dialysate sodium concentration. Clin. Nephrol 7(101). 1.977.
164. LEVINE J., PALK R., HENRIQUEZ M., RAJA R.M., KRAMER M.S., ROSENBAUM J.L.: Effects of varying dialysate sodium using large surface area dialyzers. Trans Amer Soc Artif Intern Organs 24:139. 1.978.
165. WEHLE, B., ASABA H., CASTENFORS J., FURST P., GRAHN A., GUNNARSON B., SHALDON S., BERGSTRON J.: The influence of dialysis fluid composition on the blood pressure response during dialysis. Clin. Nephrol 10:62. 1.978.

166. ROBSON M., OREN A., RAVID M.: Dialysate sodium concentration, hypertension and pulmonary edema in hemodialysis patients. *Dialysis and Transpl.* 7:678. 1.978.
167. ENDOU K., KAMIJIMA J., KAKUBARI Y., KIKAWADA, R.: Hemodynamic changes during hemodialysis. *Cardiology* 63/3:175 1.978.
168. DEGOULET P., ROJAS P., BOURAKI M., AIME F., REACH I.: L'accident hypotensif au cours de la séance de dialyse: I Etude épidémiologique. La recherche de facteurs de risque. *Séminaires d'Uro Néphrologie Pitié Salpêtrière*. Masson et Cie Ed. p.164. Paris 1.978.
169. ROUBY J.J., GESLIN N., AZANCOT I., JUILLET Y., ROTTEMBOURG J.: II: Etude hémodynamique. *Séminaires d'Uro Néphrologie Pitié Salpêtrière*. Masson et Cie Ed. p.178. Paris 1.978.
170. ROTTEMBOURG J., DEGOULET P., JACOBS C., LEGRAIN M.: III Physiopathologie, prévention et traitement. *Séminaires d'Uro Néphrologie*. Pitié Salpêtrière. Masson et Cie Ed. p.175. Paris, 1.978.
171. AZANCOT I., DEGOULET P., JUILLET Y., ROTTEMBOURG J., LEGRAIN M.: Hemodynamic evaluation of hypotension during chronic hemodialysis. *Clin. Nephrol.* 8:312. 1.977.

172. KERSH E., KRONFIELD S.J., UNGER A., POPPER R.W., CANTOR S., COHN=K.: Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis=induced hypotension. N. Engl. J. Med. 290: 650. 1.974.
173. SORIANO G., EISINGER R.P.: Abnormal response to the valsalva ma - neuver in patients on chronic hemodialysis Nephron. 9: 251. 1.972.
174. EWING D.J., CAMPBELL I.W., BURT A.A., CLARKE B.F.: Vascular refle - xes in diabetic autonomic neuropathy. Lancet 2: 1.354. 1.973.
175. KIRKENDOL P.L., BOWER J.D., PEARSON J.E., HOLBERT R.D.: The myo - cardial depressant effects of the hemodialysis buffer salt sodium acetate. Abstracts Am. Soc. Nephrol. p. 31. 1.975.
176. GRAEFE U., MILUTINOVITCH J., FOLLETE W.C., BABB A.L., SCRIBNER B. H.: Improved tolerance to rapid ultrafiltration with the use of - bicarbonate in dialysate. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 14: 153. 1.977.
177. GRAEFE U., FOLLETE W.C., VIZZO J.E., GOODISMAN L.D., SCRIBNER B.=H.: Proc. Clin. Dial. Trans. Forum. 6: 203. 1.976.
178. NOVELLO A., KELSCH R.C., EASTERLING R.E.: Acetate intolerance du - ring dialysis. Clin. Nephrol. 5: 29. 1.976.

179. GRAEFE U., MILUTINOVITCH J., FOLLETE V.W., VIZZO J.E., HABB A.L., SCHIBNER B.H.: Less dialysis induced morbidity and vascular instability with bicarbonate in dialysate. *Ann. Intern Med* 88/3:332. 1.978.
180. HENRICH W.L., KATZ F.H., MOLINOFF P.B., SCHRIER R.W.: Competitive effects of hypokalema and volume depletion plasma renin activity, aldosterone and catecholamine concentrations in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 12:279. 1.977.
181. ARIEFF A.I., MASSRY S., BARRIENTOS A., KLEEMAN C.R.: Brain water and electrolyte metabolism in uremia: Effects of slow and rapid hemodialysis. *Kidney Int.* 4:177. 1.973.
182. ARIEFF A.I., GUISADO R., MASSRY S.G., LARROWITZ V.C.: Control nervous system pH in uremia and the effects of hemodialysis. *J. Clin. Invest.* 58:306. 1.976.
183. CANELLA G., BASSI S., CRISTINELLI L., MIONI G., MAIORCA R., GHIELMI S., ALBERTINI A.: Fluid removal and blood pressure change in ultrafiltration and hemodialysis: A study of some factors involved. *Opuscula Medico Technica Lundensia XVIII* p.24. Lund. 1.977.

184. CASTENFORS J., WEHLE B., ASABA H., FURST P., GUNNARSON B., BERGSTROM J.: Changes in hemodynamics and plasma renin activity during ultrafiltration and dialysis in uremic patients. Abstracts VII International Congress of Nephrology. p.S-10. Montreal 1.978.

185. ZUCCHELLI P., CATIZONE L., DIXILI ESPOSTI E., FUSAROLI M., LIGABUE A., ZUCCALA A.: Influence of ultrafiltration on plasma renin activity and adrenergic system. Nephron 21:317. 1.978.

186. WURTMAN R.J.: Catecholamines. New Engl. J. Med. 273:637. 1.965.

187. BRECHT H.M., BALDAMUS C., SCHEUERMANN E., KOCH K.M.: Ultrafiltration and diffusion Separate effects on plasma noradrenaline and -renin. Abstract Eur Dial Transplant Assoc p.134. 1.977.

188. BRECHT H.M., SCHOEITTE W., SCHEUERMANN E., NASSAUER A., BALDAMUS C. KOCH K.M.: Factors involved in hemodialysis hypotension. Abstract VII International Congress of Nephrology p.58. Montreal 1.978.

189. HAMPL H.: Hemodynamic studies during hemodialysis, sequential ultrafiltration and hemofiltration. Dialysis and Transpl. 7:1095. 1.978.

190. ATUK N.O., BAILEY C.J., TURNER S., PEACH M.J., WESTERVELTS F.B.: -
Red Blood cell catechol-o-methyl transferase, plasma catecholamines=
and renin in renal failure. Trans Amer Soc Artif Intern Organs -
22:195. 1.976.
191. SPOHR U., RITZ E., KADEN F.: Plasma dopamine B hydroxylase acti-
vity in dialysis patients. Klin. Wochenschr. 55:1089. 1.977.
192. SJOSTRAND T.: Regulation of blood volume. Scand J.Lab. Invest. -
36:209. 1.976.
193. Diuretic resistance? Editorial Lancet. 1:253. 1.979.
194. ING T.S., VILBAR R.M., SHIN K.D., VIOL G.W., BAUZAL V.K., GEIS W.
P., HANO J.E.: Predialytic isolated ultrafiltration. Dialysis and
Transpl. 7:557. 1.978.
195. VALDERRABANO F., JOFRE R., RESANO M., ANAYA F., LOPEZ-GOMEZ J.M.,
ALLES A.: Efecto diurético de la bumetamida en la insuficiencia -
renal crónica. Rev. Clin. Españ. 148:423. 1.978.
196. LEVY V.G., HECHT Y., GEORGIOPOULOS H.: Assechement des ascites
cirrhotiques, par reinjection veineuse continue du liquide d'asci-
te concentré. Ann Med Interne 122:1075. 1.971.

197. VAN WAES L., SCHURGERS N., DEMENLENAERE L.: The rhodriascit system. Individual response to reinfusion possibly related to angiotensin sensitivity. Postgrad Med. j. 51:567. 1.975.
198. ARROYO V., MAS A., VILARDELL P.: Clinical experience with Rhone-Poulenc ascites reinfusion apparatus. Postgrad. Med J. 51:571. 1.975.
199. MOULT P.J.A., PARBHOO S.P., SHERLOCK S.: Clinical experience with Rhone-Poulenc ascites reinfusion apparatus. Postgrad Med. J. 51 = 574. 1.975.
200. LEVY V.G., OHOLON P., PAULEAU N. et al: Treatment of ascites by reinfusion of concentrated peritoneal fluid. A review of 318 procedures in 210 patients. Postgrad Med J. 51:564. 1.975.
201. MANUEL M.A., SAIPHOO C.S., KEITH R., EVANS J.: Treatment of ascitis by ascitic fluid ultrafiltration and reinfusion. Dialysis and Transpl. 7:710. 1.978.

